

Université de Montréal

**L'amiodarone en fibrillation auriculaire chez les patients avec et sans
dysfonction ventriculaire gauche sévère : une étude combinée de
AFFIRM et AF-CHF**

par

Julia Cadrin-Tourigny, MD

Sciences biomédicales

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M.Sc.)

en Sciences biomédicales

Option Générale

Décembre 2013

© Julia Cadrin-Tourigny, 2013

Université de Montréal

Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

L'amiodarone en fibrillation auriculaire chez les patients avec et sans dysfonction
ventriculaire gauche sévère : une étude combinée de AFFIRM et AF-CHF

Présenté par :

Julia Cadrin-Tourigny

À été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

James Brophy, MD PhD, président rapporteur

Paul Khairy, MD PhD, directeur de recherche

E. Marc Jolicœur, MD MSc MHS, membre du jury

Résumé

Objectif: Déterminer si l'efficacité de l'amiodarone pour le maintien du rythme sinusal varie selon la fonction systolique ventriculaire gauche.

Contexte: Malgré un profil de sécurité établi en insuffisance cardiaque, nous ignorons si l'efficacité de l'amiodarone et son impact sur différentes issues cardiovasculaires sont modulés par la fonction ventriculaire gauche.

Méthode: Nous avons effectué une analyse combinée de 3307 patients (âgés de $68,0 \pm 0,9$ ans ; 31,1% de femmes) recrutés dans les études AFFIRM et AF-CHF qui ont été randomisés au contrôle du rythme par l'amiodarone (N=1107) ou au contrôle de la fréquence cardiaque (N=2200).

Résultats: Chez les patients sous amiodarone, la survie sans fibrillation auriculaire était de 84% et de 45% à 1 et 5 ans respectivement, sans égard à la fraction d'éjection ventriculaire gauche ($P=0,8754$, ajusté). De façon similaire, la proportion moyenne ajustée de temps en fibrillation auriculaire ($15,0 \pm 1,8\%$) n'a pas été influencée par la fraction d'éjection ($P=0,6094$). Durant le suivi, 1963 patients (59,4%) ont requis au moins une hospitalisation, incluant 1401 (42,6%) patients hospitalisés pour cause cardiovasculaire. Les taux ajustés d'hospitalisation pour toutes causes et pour cause cardiovasculaire étaient similaires entre les patients sous amiodarone et ceux dans le groupe de contrôle de la fréquence dans l'ensemble de la population ainsi que dans les sous-groupes de patients avec et sans dysfonction ventriculaire gauche sévère. De façon similaire, les taux ajustés de mortalité globale et cardiovasculaire étaient similaires entre chez les patients sous amiodarone et ceux traités par le contrôle de la fréquence dans l'ensemble de la population ainsi que dans les sous-groupes de patients avec et sans dysfonction ventriculaire gauche sévère.

Conclusions: L'efficacité de l'amiodarone pour le maintien du rythme sinusal n'est pas influencée par la fonction ventriculaire gauche. Le contrôle du rythme avec l'amiodarone s'associe à des taux de mortalité et d'hospitalisation comparables au contrôle de la fréquence à la fois chez les patients avec et sans dysfonction ventriculaire gauche sévère.

Mots-clés: Fibrillation auriculaire; médication antiarythmique; insuffisance cardiaque; amiodarone

Abstract

Objectives: To determine whether amiodarone's efficacy in maintaining sinus rhythm varies according to left ventricular systolic function.

Background: Despite amiodarone's established safety profile in heart failure, it is unknown whether its impact on cardiovascular outcomes is modulated by ventricular function.

Methods: We conducted a pooled analysis of 3307 patients (age 68.0 ± 0.9 years; 31.1% female) enrolled in AFFIRM and AF-CHF trials who were randomized to rhythm control with amiodarone (N=1107) or rate control (N=2200).

Results: In amiodarone-treated patients, freedom from recurrent atrial fibrillation was 84% and 45% at 1 and 5 years, respectively, with no differences according to left ventricular function (adjusted $P=0.8754$). Similarly, the adjusted mean proportion of time in atrial fibrillation ($15.0 \pm 1.8\%$) did not vary according to ventricular function ($P=0.6094$). During follow-up, 1963 (59.4%) patients required at least one hospitalization, with 1401 (42.6%) patients hospitalized for a cardiovascular reason. Adjusted all-cause and cardiovascular hospitalization rates were similar with amiodarone versus rate control in the overall population and in subgroups of patients with and without severe left ventricular dysfunction. Similarly adjusted all-cause and cardiovascular mortality rates were similar with amiodarone versus rate control, overall and in subgroups of patients with and without severe left ventricular dysfunction.

Conclusions: Amiodarone's efficacy in maintaining sinus rhythm and reducing the burden of atrial fibrillation is similar in patients with and without left ventricular dysfunction. Rhythm control with amiodarone was associated with similar mortality and hospitalisation rates when compared to rate control in patients with and without severe left ventricular dysfunction.

Keywords : atrial fibrillation; antiarrhythmic drug; heart failure; amiodarone

Table des matières

Résumé	iv
Abstract.....	vi
Table des matières	viii
Liste d'abréviations	x
Liste des tableaux.....	xii
Liste des figures.....	xiii
Remerciements	xiv
Chapitre 1: Introduction	1
Chapitre 2 : État des connaissances	2
La fibrillation auriculaire	2
Définition	2
Épidémiologie	2
Pathophysiologie.....	3
Conséquences hémodynamiques	4
Conséquences cliniques.....	4
Interaction entre la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque.....	4
Traitement de la fibrillation auriculaire	6
L'amiodarone	12
Pharmacocinétique et pharmacodynamique.....	13
Effets indésirables de l'amiodarone.....	15
Efficacité de l'amiodarone en FA	16
Sécurité de l'amiodarone en insuffisance cardiaque	16
L'amiodarone en insuffisance cardiaque : des questions en suspens	17
Chapitre 3 : Méthodologie.....	19
Objectifs principaux :	19
Hypothèses de départ.....	19
Devis de recherche.....	20
Population à l'étude : description des études AFFIRM et AF-CHF	20
Formation de la cohorte	23
Variables d'exposition principales	23
Critères d'évaluation.....	24
Autres variables d'intérêt	27
Statistiques.....	28
Considérations éthiques	30
Chapitre 4 : Article et résultats	31
Chapitre 5 : Discussion.....	65

Synthèse.....	65
Explication des résultats	66
L'efficacité de l'amiodarone pour le contrôle du rythme: Récidive de fibrillation auriculaire et pourcentage de temps en fibrillation auriculaire.	66
Hospitalisations pour toutes causes et hospitalisations pour cause cardiovasculaire	68
Mortalité globale et mortalité cardiovasculaire	69
Pertinence de nos résultats	71
Limites	73
Validité externe.....	76
Chapitre 6 : Conclusion	78
Bibliographie	80
Annexe	xv

Liste d'abréviations

Abréviations anglaises

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin converting enzyme
AF	Atrial fibrillation
AFFIRM	Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management
AHA	American Heart Association
ANOVA	Analysis of variance
ARB	Angiotension receptor blockers
Bpm	Beats per minute
CHF	Congestive heart failure
CI	Confidence interval
CTAF	Canadian trial of Atrial Fibrillation
ESC	European Society of Cardiology
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MHICC	Montreal Health Innovations Coordonating Center
NYHA	New York Heart Association
RACE	RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation

Abréviations françaises

ARA	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
AVC	Accident vasculaire cérébral
Bpm	Battements par minute
CF	Classe fonctionnelle
FA	Fibrillation auriculaire

FEVG	Fraction d'éjection ventriculaire gauche
IC	Insuffisance cardiaque
ICT	Ischémie cérébrale transitoire
IECA	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
MCAS	Maladie coronarienne athérosclérotique

Liste des tableaux

Tableau I Facteurs favorisant le contrôle de la fréquence par rapport au contrôle du rythme	12
Tableau II Baseline Characteristics According to Presence or Absence of Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction (ejection fraction <30%) and Randomized Treatment Group	47
Tableau III Baseline Characteristics in Patients Assigned to Amiodarone Therapy and in Sinus Rhythm at Time Zero	48
Tableau IV Variables Associated with Recurrent Atrial Fibrillation in Univariate and Multivariate Cox Regression Models	49
Tableau V Summary of the Key Inclusion and Exclusion Criteria of AFFIRM and AF-CHF Studies	58
Tableau VI Reasons for Amiodarone Discontinuation.....	59
Tableau VII Factors Associated with All-Cause and Cardiovascular Hospitalizations According to Left Ventricular Ejection Fraction in Multivariate Analyses.....	60
Tableau VIII Factors Associated with All-Cause and Cardiovascular Mortality According to Left Ventricular Ejection Fraction in Multivariate Analyses.....	62
Tableau supplémentaire S1. Prédicteurs indépendants du pourcentage de temps en FA chez les patients traités avec amiodarone.....	xv

Liste des figures

Figure 1. Sélection de la cohorte pour le critère d'évaluation primaire	26
Figure 2. Selection of Study Population from AFFIRM and AF-CHF Studies	54
Figure 3. Freedom from Recurrent Atrial Fibrillation According to Left Ventricular Systolic Function.....	55
Figure 4. Adjusted Atrial Fibrillation Burden According to Treatment Strategy and Left Ventricular Systolic Function	56

Remerciements

En premier lieu, j'aimerais exprimer ma plus profonde gratitude envers Dr Paul Khairy. Merci Dr Khairy de m'avoir accordé votre confiance pour ce grand projet, merci de votre supervision, de votre enthousiasme, de vos sages conseils et de vos encouragements qui m'ont permis de le mener à bien. Surtout, merci infiniment pour votre mentorat en recherche qui a su être, au fil des six dernières années, une réelle inspiration.

Un grand merci à Dr D. George Wyse de nous avoir rendu accessible la base de données de l'étude AFFIRM, ce qui nous a permis de réaliser ce projet. Merci à Dr Wyse, à Dr Denis Roy et à Dr Mario Talajic qui, par leurs conseils judicieux m'ont fait bénéficier de leur grande expérience bonifiant ainsi ce projet du début à la fin.

Un grand merci à Sylvie Levesque et à Lucie Blondeau, biostatisticiennes au MHICC (*Montreal Health Innovations Coordinating Center*) pour le dévouement dont elles ont fait preuve dans la réalisation des statistiques. Merci Sylvie de ton aide à la conception initiale des statistiques qui s'est même prolongée durant le début de ton congé de maternité. Merci Lucie d'avoir su reprendre le flambeau pour permettre l'achèvement de ce projet.

Sur le plan personnel, merci Julien pour ton support indéfectible, ta compréhension et tes encouragements qui sont pour moi une source constante de motivation et de dépassement. Finalement, merci à Marc et Michèle, mes parents, de leur appui soutenu au fil de ce long parcours académique.

Julia Cadrin-Tourigny

Chapitre 1: Introduction

La fibrillation auriculaire (FA) et l'insuffisance cardiaque (IC) sont associées à une mortalité et une morbidité substantielle.¹⁻³ Avec des prévalences qui croissent parallèlement avec le vieillissement de la population, ces deux conditions cardiaques communes sont considérées épidémiques au 21^{ème} siècle.^{4, 5} L'opposition de deux stratégies de traitement de la FA, le contrôle du rythme et le contrôle de la fréquence a fait l'objet de plusieurs études au cours des dernières années. Parmi elles figurent l'étude AFFIRM⁶, effectuée sur une population de patients à risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) et de mortalité et l'étude AF-CHF⁷ s'intéressant aux patients avec IC. Les données de ces deux études sont à la base de l'analyse actuelle. L'amiodarone est l'agent antiarythmique le plus efficace pour le maintien du rythme sinusal. De plus, son faible risque pro-arythmique en fait le seul agent disponible au Canada qui puisse être utilisé de manière sécuritaire chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche sévère. Ces avantages en font un agent antiarythmique largement utilisé malgré ses effets secondaires extra-cardiaques notoires.

Cependant, malgré son rôle important chez les patients avec dysfonction ventriculaire, son efficacité dans cette population pour le maintien du rythme sinusal est peu connue. De façon similaire, on ignore si son effet sur des issues cliniques importantes comme la mortalité ou les hospitalisations varie en fonction de la fraction d'éjection. Ce vide scientifique au sujet de l'amiodarone, un agent communément employé dans le traitement de la condition fréquente qu'est la FA, est à la base du présent mémoire de maîtrise.

Chapitre 2 : État des connaissances

La fibrillation auriculaire

Définition

La FA est une arythmie supra-ventriculaire caractérisée par une activité électrique auriculaire désordonnée empêchant toute contraction auriculaire efficace. Il en résulte d'un rythme ventriculaire irrégulier dont la fréquence dépend, entre autres des propriétés électrophysiologiques du nœud auriculo-ventriculaire et de l'ensemble du tissu de conduction.^{8,9}

En raison d'implications thérapeutiques, on classe généralement la présentation de la FA selon sa durée.¹⁰ Si elle dure moins de 7 jours et se termine spontanément, on la dit paroxystique. On la dit persistante si elle dure plus de 7 jours ou si le retour en sinusal requiert une cardioversion électrique ou chimique. Elle est dite permanente si la cardioversion a échoué ou si la décision clinique est de ne pas tenter la restauration du rythme sinusal.¹¹

Le Flutter auriculaire typique est une arythmie auriculaire parente de la FA. Elle possède les mêmes facteurs de risque, un traitement similaire et coexiste souvent avec cette dernière. Cette entité sera incluse, sauf exceptions, dans le terme FA pour la suite du texte.

Épidémiologie

La FA est l'arythmie chronique la plus fréquente. Sa prévalence est globalement estimée à 1% de la population^{12, 13} mais est fortement corrélée au vieillissement, passant d'une prévalence de 0,1% chez les moins de 55 ans à 9% chez les plus de 80 ans.¹³

Dans la grande majorité des cas, la FA est associée à une pathologie cardiovasculaire sous-jacente. Les pathologies les plus fréquemment associées sont l'hypertension essentielle, la maladie coronarienne, l'IC, la maladie valvulaire mitrale, et le diabète.¹¹ Environ 15% des cas de FA surviennent de manière isolée chez des patients âgés de moins de 60 ans sans

qu'aucune pathologie sous-jacente ne soit décelée. Cette situation est fréquemment désignée en anglais par le terme «*Lone AF*». ¹⁴

Pathophysiologie

Dans les années 1950, il a d'abord été suggéré par Moe et collaborateurs¹⁵ que l'activation électrique en FA se propageait sous de multiples ondes de réentrée. On comprend maintenant mieux que, dans la majorité des cas, les mécanismes initiateurs de la FA sont différents des mécanismes qui l'entretiennent. Deux processus électrophysiologiques distincts sont principalement mis en cause. Le premier de ces phénomènes consiste en des foyers d'automaticité augmentée, d'activité déclenchée (*triggered activity*) ou des micro-foyers de réentrée qui déchargent à une vitesse rapide. Ce sont des myocytes situés à proximité des veines pulmonaires^{16, 17} qui sont le plus souvent responsables de ce phénomène. Le deuxième mécanisme prend la forme de multiples circuits de ré-entrée qui serpentent dans les oreillettes, annulant et recréant des vagues électriques qui perpétuent la fibrillation auriculaire. Ces deux processus corrélient avec les formes cliniques de FA. Alors que la FA paroxystique implique presque exclusivement le premier mécanisme, elle devient de plus en plus dépendante d'un substrat auriculaire à mesure qu'elle se chronicise. La FA, en elle-même, engendre et accentue les anomalies structurelles auriculaires préalables ce qui favorise sa récurrence et son maintien. On fait souvent référence à ce phénomène dans la littérature par l'expression «*AF begets AF*» depuis le papier original publié par Wijffels et collaborateurs en 1995.¹⁸ Ainsi, on croit que dans la majorité des cas, l'histoire naturelle de la FA consistera en l'évolution de paroxystique à persistante et de persistante à permanente à travers le remodelage auriculaire qui s'opère au fil du temps.¹⁹

Le mécanisme à l'origine du flutter auriculaire typique est différent de celui de la FA. Le Flutter origine d'un circuit de macro-réentrée dépendant de l'isthme cavo-tricuspidien situé dans l'oreillette droite.

Conséquences hémodynamiques

Au niveau hémodynamique, la FA entraîne une diminution du remplissage ventriculaire diastolique, du volume d'éjection, du débit cardiaque et une augmentation de la pression capillaire pulmonaire bloquée.²⁰ Ces effets s'expliquent par la perte de la contraction auriculaire ainsi que par l'irrégularité et la rapidité de la réponse ventriculaire.

Ces conséquences hémodynamiques peuvent se manifester par un ensemble de symptômes tels les palpitations, la dyspnée, les étourdissements et la fatigue. Ceux-ci sont, dans la majorité des cas, attribuables à la tachycardie et s'améliorent avec un simple contrôle de la fréquence cardiaque. Dans une minorité de cas, les symptômes persistent malgré un contrôle adéquat de la fréquence. Cela s'explique probablement par la réduction du débit cardiaque et l'irrégularité de la fréquence cardiaque.

Conséquences cliniques

La conséquence clinique la plus redoutée de la FA est certainement l'embolie, qu'elle soit cérébrale ou systémique. De par la stase qu'elle induit dans l'oreillette gauche, la FA augmente ce risque de 3 à 6 fois par rapport à une population de référence.²¹⁻²³ Cependant, de récents essais cliniques rapportent que l'effet cardiovasculaire adverse le plus communément associé à la FA est le développement d'IC.^{23 24 25} Il a aussi été suggéré que la FA s'associe à un risque relatif de mortalité de 1,3 à 2, et ce, indépendamment des autres facteurs de risque.^{1, 26}

Interaction entre la fibrillation auriculaire et l'insuffisance cardiaque

Les liens qui unissent la FA et l'IC sont complexes; chacune de ces conditions pouvant engendrer la seconde ou compliquer son évolution.²⁷ Ces deux conditions ont, de plus, des

facteurs prédisposant communs comme le diabète, l'hypertension, la maladie coronarienne et les maladies valvulaires.

Dans la cohorte de Framingham, l'IC était le facteur de risque le plus important pour le développement de la FA, augmentant le risque de cinq fois chez l'homme et de 6 fois chez la femme.⁴ Cette prédisposition à la FA croît également parallèlement au degré de dysfonction ventriculaire²⁸ et à la sévérité des symptômes d'IC. Ainsi, la prévalence de la FA est de 4% chez les patients avec classe fonctionnelle (CF) New York Heart Association (NYHA) I,²⁹ de 10 à 27% chez les patients avec CF NYHA II-III³⁰⁻³³ et de 50 % chez les patients avec CF NYHA IV.³⁴

Cette prédisposition peut s'expliquer par les changements dans la structure et la physiologie des oreillettes, induits par l'IC, qui favorisent et maintiennent l'arythmie auriculaire. En effet, il a été démontré, dans des études animales, que l'étirement et l'augmentation de la pression auriculaire secondaires à l'IC augmentent l'irritabilité auriculaire, raccourcissent la période réfractaire,³⁵ et augmentent la fréquence et l'organisation des foyers d'ondes de réentrée qui proviennent des veines pulmonaires³⁶ ce qui a pour effet d'engendrer et de perpétuer la FA. L'activation neurohormonale associée à la défaillance cardiaque, qui implique le système rénine angiotensine aldostérone³⁷ et les catécholamines,³⁸ a aussi été mise en cause dans la survenue de FA. De plus, il a été démontré dans un modèle animal d'IC qu'un remodelage électrique auriculaire caractérisé par des anomalies de la régulation du calcium intra-myocytaire³⁹ s'opère, ce qui explique aussi l'arythmogénèse auriculaire observée en IC.

À l'inverse, la tachycardie induite par la FA peut entraîner une forme d'IC sévère et potentiellement réversible : la cardiomyopathie induite par la tachycardie.⁴⁰ Une fois présente chez le patient avec une dysfonction ventriculaire avérée, la FA peut détériorer le cours de l'IC par la tachycardie, la variabilité de temps entre les contractions ventriculaires et la perte de la contraction auriculaire qu'elle induit. En effet, la contraction auriculaire contribue de 10% à 25% du remplissage ventriculaire et cette proportion peut augmenter jusqu'à 50% chez les patients avec dysfonction ventriculaire.⁴¹ Chez les patients souffrant d'IC, le développement de FA s'associe à plusieurs effets hémodynamiques négatifs objectivables incluant une baisse

de la consommation d'oxygène maximale (VO_2 max), une baisse du débit cardiaque et une augmentation de l'insuffisance tricuspидienne et mitrale.⁴² Des études antérieures ont par ailleurs démontré que la restauration du rythme sinusal chez les patients en FA améliore le débit cardiaque, la consommation d'oxygène maximale, la tolérance à l'effort et la qualité de vie.⁴³⁻⁴⁵

Il est généralement accepté que la survenue de FA dans le contexte d'IC s'associe à une évolution moins favorable.⁴⁶⁻⁴⁹ Cette déduction provenant d'études observationnelles, il demeure toutefois incertain si la FA en elle-même confère un moins bon pronostic ou si elle est plutôt un marqueur du degré de sévérité de la maladie sous-jacente.

Traitement de la fibrillation auriculaire

Le traitement de la FA vise concomitamment la réduction des symptômes et la prévention de complications sévères. La prévention de ces complications repose sur l'anticoagulation et le contrôle de la réponse ventriculaire. Si la réduction de la fréquence cardiaque suffit souvent à soulager les symptômes associés à la FA, un contrôle du rythme supplémentaire est toutefois nécessaire chez certains patients qui demeurent symptomatiques malgré un contrôle adéquat de la fréquence cardiaque.

Anticoagulation

La FA présente un risque inhérent de thrombo-embolie qui est modulé par la présence de facteurs de risque associés. La nécessité de recourir à l'anticoagulation dépend donc du risque estimé pour chaque patient en fonction de la présence ou non de ces facteurs de risque. Dans plusieurs études incluant deux revues systématiques,^{22, 50} l'hypertension, l'âge, le diabète et les antécédents d'AVC ou d'ischémie cérébrale transitoire (ICT) ont été reconnus comme prédicteurs indépendants de risque d'AVC et sont donc intégrés dans le calcul de ce risque. Dans ces études, l'IC et la dysfonction ventriculaire gauche sont apparus des prédicteurs

moins puissants, ayant été identifiés seulement dans des modèles univariés, mais sont généralement aussi inclus dans le calcul. Le modèle de prédiction du risque d'AVC le plus couramment utilisé actuellement, le CHADS2,⁵¹ intègre ces différents facteurs de risque (IC, 1 point; hypertension, 1 point; âge ≥ 75 ans; diabète, 1 point; antécédent d'ACV ou ICT, 2 points) pour guider le choix de recourir à l'anticoagulation.

La plus récente édition des lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie de cardiologie (2011), recommandent d'anticoaguler tout patient ayant un point ou plus au score CHADS2, ce qui correspond à un risque annuel d'AVC de 2,8%.⁵² La dernière mise à jour, publiée en 2012, ajoute aux patients chez qui l'anticoagulation est recommandée ceux ayant des facteurs de risque plus mineurs comme l'âge ≥ 65 ans ou la combinaison du sexe féminin et de maladie vasculaire.⁵³ La recommandation de recourir à l'anticoagulation s'applique peu importe que la FA soit paroxystique, persistante ou permanente et la stratégie de traitement qui est employée. Concrètement, la grande majorité des patients souffrant de FA ont désormais une indication d'anticoagulation, à moins que, dans un cas particulier, les risques d'hémorragie ne dépassent les bénéfices.

Il est important de mentionner qu'au cours des dernières années, les recommandations concernant l'anticoagulation sont devenues de plus en plus inclusives quant à la proportion de gens atteints de FA qui devraient bénéficier d'une anticoagulation. L'étude AFFIRM, parue en 2002, incluait presque exclusivement des patients dont le risque d'AVC justifierait l'anticoagulation selon les lignes directrices actuelles. Cependant, reflétant les pratiques cliniques alors en vigueur, l'anticoagulation initiale était recommandée mais pouvait être cessée, selon le jugement du médecin traitant, chez les patients du groupe de contrôle du rythme si le rythme sinusal était maintenu durant 4 à 12 semaines. Il faut remarquer que, dans les études AFFIRM et AF-CHF, les inhibiteurs de la vitamine K étaient les seuls agents anticoagulants utilisés, ces deux études ayant été publiées avant l'avènement des nouveaux agents anticoagulants.

Contrôle de la fréquence (Rate control)

Le contrôle de la fréquence est un aspect essentiel du traitement de tous les patients avec FA. Il vise à améliorer les symptômes et à prévenir la détérioration de la fonction cardiaque secondaire à une fréquence rapide.⁵⁴ Un contrôle strict de la fréquence cardiaque, visant de 60 à 80 battements par minute (bpm) au repos et 90-115 bpm à l'effort a été recommandé antérieurement empiriquement.^{55, 56} C'est d'ailleurs cette recommandation qui a été appliquée dans les études AFFIRM et AF-CHF. Une étude plus récente⁵⁷ a démontré qu'une approche moins stricte (*lenient*) avec une fréquence visée de moins de 110 bpm était non inférieure au contrôle strict de la fréquence cardiaque tout en étant plus simple et nécessitant moins de visites médicales. Cette étude a influencé les lignes directrices contemporaines qui recommandent désormais un contrôle moins strict de la fréquence.^{54, 58, 59} Les principaux agents thérapeutiques utilisés pour le contrôle de la fréquence sont les bêta-bloqueurs, les bloqueurs des canaux calciques non-dihydropyridines (verapamil et diltiazem) et la digoxine.

Contrôle du rythme (Rhythm control)

Le contrôle du rythme vise à la restauration et le maintien du rythme sinusal. Cette orientation thérapeutique inclut le recours à la cardioversion électrique ou chimique, l'usage d'une médication antiarythmique variée et parfois, le recours à l'ablation par cathéter. Les agents antiarythmiques sont regroupés selon leurs actions électrophysiologiques principales. La classification de Vaughan-Williams, décrite en 1970, demeure la plus utilisée malgré ses limites. Étant tous associés à des effets adverses importants, le plus redouté étant le risque de pro-arythmie ventriculaire, le choix d'un antiarythmique s'effectue en considérant principalement les conditions cardiaques associées.

Chez les patients sans dysfonction ventriculaire, le choix d'antiarythmiques est varié, incluant les agents de classe Ic, la dronédarone le sotalol ainsi que l'amiodarone qui est considéré en deuxième ligne. Les antiarythmiques de classe Ic sont cependant contre-indiqués

chez les patients avec maladie coronarienne athérosclérotique ⁵⁴ peu importe leur fraction d'éjection.

Le risque de pro-arythmie ventriculaire associé à l'IC limite l'usage d'antiarythmiques. Les lignes directrices canadiennes recommandent d'utiliser l'amiodarone ou le sotalol chez les patients avec dysfonction ventriculaire et fraction d'éjection de plus de 35% alors que les agents antiarythmiques de classe 1 et la dronédarone sont exclus.⁵³ Chez les patients dont la fraction d'éjection est de moins de 35% l'amiodarone est le seul agent antiarythmique recommandé qui soit disponible au Canada. Il convient toutefois de souligner que la dofétilide, un antiarythmique agissant comme l'amiodarone sur les canaux potassiques, a aussi été démontrée sécuritaire pour le traitement de la fibrillation auriculaire chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche sévère.³¹ Cet agent n'est malheureusement pas disponible sur le marché canadien et l'accès spécial dont il faisait l'objet a été restreint récemment.

Il faut mentionner que contrairement aux lignes directrices canadiennes, les lignes directrices américaines⁹ et européennes⁵⁹ excluent complètement le sotalol du traitement des patients avec IC.

L'ablation par cathéter représente un moyen différent d'obtenir un contrôle du rythme qui s'est beaucoup développé au fil des dernières années. La compréhension du rôle prépondérant des veines pulmonaires comme substrat de la FA a mené au développement de techniques visant leur isolation électrique par rapport au reste de l'oreillette. L'efficacité de cette technique est de 75-90% après une à deux procédures chez les patients avec FA paroxystique et est moindre chez les formes persistante et permanente. Cependant, des risques procéduraux de 2 à 3 % la réservent actuellement surtout aux patients hautement symptomatiques ayant préféablement une FA paroxystique et ayant eu un essai préalable adéquat d'antiarythmiques.⁶⁰ Dans le cas spécifique du flutter auriculaire typique, la procédure, l'ablation de l'isthme cavo-tricuspidien, étant beaucoup plus simple, efficace (85%-90%) et moins risquée, celle-ci peut être effectuée en première ligne, en accord avec les recommandations canadiennes.⁶⁰

Comparaison du contrôle du rythme et de la fréquence

Devant l'importante morbidité associée à la FA, il apparaît logique de prédire que le fait de supprimer directement l'arythmie pour retrouver le rythme sinusal puisse engendrer une réduction des événements indésirables associés. Pour tenter de corroborer cette hypothèse, la comparaison des stratégies de contrôle du rythme et de la fréquence a donc été étudiée à plusieurs reprises dans la littérature antérieure. Cependant, malgré l'avantage théorique associé à la restauration du rythme sinusal, aucune grande étude n'a réussi à démontrer un avantage au niveau de la survie ou des hospitalisations associé au contrôle du rythme comparé au contrôle de la fréquence seul.^{6, 7, 61-64} L'étude AFFIRM,⁶ dont une partie des données est incluse dans la présente analyse, est de loin la plus grande avec 4060 patients. Cette étude, qui incluait des patients à risque accru d'AVC et de mortalité ayant une FA non permanente a montré une mortalité comparable dans les groupes de contrôle du rythme et de la fréquence. Il y avait cependant un nombre significativement accru d'hospitalisations dans le groupe de contrôle du rythme.

Une analyse post-hoc de l'étude AFFIRM⁶⁵ apporte une piste d'explication à l'absence de supériorité démontrée du contrôle du rythme. Dans cette étude, la relation entre le maintien du rythme sinusal, le traitement avec les antiarythmiques et la survie a été évaluée par une analyse sous traitement (*on-treatment*) au lieu d'une analyse selon l'intention de traiter (*intention-to-treat*) comme c'était le cas dans l'étude initiale. Dans cette analyse, le maintien du rythme sinusal était, en lui-même, associé à une réduction de la mortalité (risque relatif de 0,53, intervalle de confiance 95% (1,11-2,01), $P=0,0005$) alors que la thérapie antiarythmique était associée à une mortalité accrue (risque relatif de 1,49, intervalle de confiance 95% (0,39-0,72), $P<0,0001$). Ce résultat illustre que les bénéfices inhérents au maintien du rythme sinusal semblent être abolis par les effets indésirables des antiarythmiques couplés à leur efficacité limitée pour maintenir le rythme sinusal.

Particularités du traitement de la fibrillation auriculaire en insuffisance cardiaque

Les patients atteints de défaillance cardiaque avec dysfonction ventriculaire gauche systolique représentent une population particulière chez laquelle on pourrait croire que les effets pronostiques néfastes de la FA devraient conférer un bénéfice supplémentaire au maintien du rythme sinusal. La comparaison du contrôle du rythme et de la fréquence a donc été évaluée formellement dans cette population par l'étude AF-CHF.⁷ De façon similaire aux études antérieures effectuées chez une population plus générale, cette étude a montré une mortalité cardiovasculaire semblable dans les groupes de contrôle du rythme et de la fréquence associée à un nombre non significativement accru d'hospitalisation dans le groupe du contrôle du rythme. Ces résultats sont comparables à ceux des analyses de sous-groupes sur des patients avec IC tirés des études AFFIRM⁶⁶ et RACE.⁶⁷

Chez les patients souffrant d'IC, la capacité à restaurer et à maintenir le rythme sinusal semble témoigner d'un meilleur pronostic.^{30, 31, 67} Cependant, il n'est pas certain que cette association entre le rythme sous-jacent et le pronostic soit indépendante et donc que la facilité à maintenir le rythme sinusal ne témoigne pas simplement d'une maladie moins avancée. En effet, une sous étude de AF-CHF par Talajic et collaborateurs⁶⁸ se basant sur une analyse détaillée du rythme en fonction du temps a démontré que le maintien du rythme sinusal, en soi, ne diminue pas la mortalité totale ou cardiovasculaire et les risques de détérioration de l'IC.

Ces résultats témoignent du fait que, autant chez les patients avec que sans dysfonction systolique, le recours au contrôle du rythme doit être individualisé. Le contrôle du rythme est surtout destiné aux patients demeurant symptomatiques malgré un contrôle de la fréquence adéquat.^{54, 69} Les autres facteurs favorisant le contrôle du rythme ou de la fréquence sont présentés au tableau 1.

Tableau I Facteurs favorisant le contrôle de la fréquence par rapport au contrôle du rythme

Favorisant le contrôle de la fréquence	Favorisant le contrôle du rythme
FA persistante	FA paroxystique
FA permanente	FA nouvellement détectée
Peu symptomatique	Symptomatique
Âge \geq 65 ans	Âge $<$ 65 ans
Hypertension	Absence d'hypertension
Absence d'histoire d'insuffisance cardiaque	Insuffisance cardiaque exacerbée par la FA
Histoire d'échec aux antiarythmiques	Absence d'échec aux antiarythmiques
Préférence du patient	

Adapté de Gillis et al, 2011⁵⁴

L'amiodarone

L'amiodarone est l'agent antiarythmique le plus puissant qui soit disponible cliniquement. Initialement développée en 1962 pour ses propriétés antiangineuses, l'amiodarone est un dérivé de benzofuran auquel deux atomes d'iode sont ajoutés.⁷⁰ Ses propriétés antiarythmiques uniques ont été décrites quelques années plus tard, en 1970, par Singh et Vaughan-Williams.⁷¹

L'amiodarone est un agent particulièrement versatile. Elle peut être employée dans presque toutes les arythmies auriculaires, la FA étant la plus fréquente indication. Pour celle-ci, l'amiodarone est à la fois utile pour la conversion et le maintien en rythme sinusal, étant beaucoup plus efficace pour la seconde indication. Elle peut aussi être employée pour le contrôle de la fréquence, surtout dans le contexte de soins aigus administrée par voie intraveineuse. Son utilité pour la prévention de la FA en post opératoire de chirurgie cardiaque a aussi été étudiée avec un succès variable selon le type de chirurgie.^{72, 73} L'amiodarone est aussi efficace au niveau ventriculaire. D'anciennes études ont montré que l'amiodarone a une

certaine efficacité en prévention primaire et secondaire de mort subite mais cette efficacité s'est avérée significativement moindre que celle du défibrillateur implantable.^{74, 75} Chez les patients porteurs d'un défibrillateur implantable, l'amiodarone conserve toutefois un rôle important dans la prévention des arythmies ventriculaires et des chocs récurrents.⁷⁶ L'amiodarone a aussi une place importante dans le traitement de la tempête arythmique et dans l'algorithme de réanimation cardio-respiratoire.

Pharmacocinétique et pharmacodynamique

Les propriétés pharmacodynamiques de l'amiodarone sont multiples et complexes. Elles expliquent son efficacité remarquable et son faible potentiel pro-arythmique mais aussi la diversité de ses effets secondaires extra-cardiaques.

Initialement classifiée comme un agent antiarythmique de Classe III de Vaughan-William (blocage des canaux potassiques) il est maintenant généralement accepté que l'amiodarone exerce des actions correspondant à l'ensemble des quatre classes d'agents antiarythmiques.⁷⁷

Les propriétés antiarythmiques de l'amiodarone varient selon la voie (*per os* ou intraveineuse) et la durée d'administration. Lorsque utilisée par voie intraveineuse et à court terme, l'amiodarone a peu d'effet sur la repolarisation. Elle diminue alors surtout la conduction antérograde à travers le nœud auriculo-ventriculaire et en prolonge la période réfractaire effective en plus d'avoir un effet bêta-bloqueur.

L'amiodarone administrée *per os* et à long terme a des effets beaucoup plus variés et importants. Son action est alors dominée par le blocage des canaux potassique. L'amiodarone augmente la durée du potentiel d'action, ralentit la repolarisation (QT), et prolonge la période réfractaire. Le QT augmente progressivement pour atteindre un état d'équilibre jusqu'à 6 à 12 mois après son initiation.⁷⁸ Cet effet sur la repolarisation s'établit de manière homogène dans pratiquement tous les tissus cardiaques. Il est très marqué au niveau des oreillettes⁷⁸ contribuant à son efficacité dans le traitement de la FA. L'effet de l'amiodarone sur la durée

du potentiel d'action a la particularité d'être indépendant de la fréquence.⁷⁹ Son efficacité n'est donc pas réduite lorsque la fréquence cardiaque s'accélère, ce qui explique sa grande utilité pour les arythmies très rapides comme la FA. L'amiodarone réduit la dispersion temporelle et spatiale de la repolarisation.^{78, 80} Cette action de l'amiodarone, combinée au fait que son effet sur la repolarisation ne s'accroît pas en bradycardie, est réputée contribuer au faible risque de torsade de pointes associé à l'amiodarone qui est estimé à moins de 1%,⁸¹ et ce, malgré l'augmentation significative du QT et la bradycardie qu'elle induit. Ce faible potentiel pro-arythmique donne à l'amiodarone l'avantage de ne pas nécessiter une hospitalisation pour son initiation.

Les propriétés de blocage des canaux calciques (Classe IV) de l'amiodarone qui préviennent les post-dépolarisations précoces et tardives contribuent aussi probablement à réduire son potentiel pro-arythmique. L'amiodarone exerce aussi des effets sur les canaux sodiques (Classe I) mais l'impact de cette action sur l'efficacité de l'amiodarone et sur son potentiel pro-arythmique demeure imprécis. De façon certaine cependant, on n'observe pas avec l'amiodarone le risque pro-arythmique associé aux antiarythmiques de Classe 1 classiques chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche et maladie coronarienne athérosclérotique.

Par un blocage *Bêta* non-compétitif, l'amiodarone entraîne aussi une bradycardie sinusale à un degré semblable aux bêta-bloqueurs conventionnels. Elle ne s'associe pas cependant à un bénéfice sur le pronostic aussi clair que ces derniers chez les patients avec défaillance cardiaque ou maladie coronarienne.

Finalement, l'inhibition de la dé-iodination de la thyroxine (T4) et donc de sa transformation en triiodothyronine (T3), plus puissante, pourrait aussi contribuer à l'effet antiarythmique de l'amiodarone.

La pharmacocinétique de l'amiodarone est également particulièrement complexe. Étant très lipophile et ayant un grand volume de distribution (66L/kg),⁸² le début d'action de l'amiodarone est généralement retardé de 48 à 72h et parfois jusqu'à 3 semaines, ce qui explique sa faible efficacité en cardioversion chimique. Sa demi-vie d'élimination est aussi

particulièrement longue, pouvant durer jusqu'à 6 mois. Le métabolisme de l'amiodarone est surtout hépatique et l'excrétion rénale est marginale (<1%).⁸³

Au niveau hémodynamique, l'amiodarone est un vasodilatateur systémique et coronarien. Elle n'a pas d'effet inotrope négatif cliniquement significatif⁸⁴ sauf, possiblement, lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse.⁸⁵ À long terme elle ne cause pas de diminution de la fraction d'éjection et pourrait même augmenter celle-ci à long terme.⁸⁶

Effets indésirables de l'amiodarone

Contrastant avec sa sécurité au niveau cardiovasculaire, l'amiodarone est associée à une variété d'effets secondaires extra-cardiaques potentiellement graves qui sont la principale limite à son utilisation.⁸⁷ Ces effets sont cumulativement communs avec une prévalence de 15% dans la première année et de 50% à long terme. L'amiodarone doit être cessée en raison d'effets indésirables sérieux dans environ 20% des cas.⁸²

Parmi ces effets indésirables, les problèmes thyroïdiens sont particulièrement fréquents. L'hypothyroïdie peut survenir dans jusqu'à 20% des cas et peut facilement être traitée par la levothyroxine alors que l'hyperthyroïdie, qui survient dans 3% des cas, peut nécessiter la cessation de l'amiodarone.

La toxicité pulmonaire est particulièrement préoccupante mais plutôt rare, survenant désormais dans moins de 3% des cas avec les doses moindres d'amiodarone qui sont utilisées de nos jours. Elle survient généralement durant la première année et demie après l'initiation de la thérapie et son traitement consiste en l'arrêt de l'amiodarone et parfois l'ajout d'une corticothérapie.⁸² L'hépatotoxicité réelle est aussi relativement peu fréquente survenant dans moins de 3% des cas. On observe plus fréquemment, chez 15 à 20% des patients, une élévation transitoire des enzymes hépatiques. Au niveau cutané, une décoloration bleutée de la peau peut apparaître dans 10% des cas et une photosensibilité chez 25-75% des patients.⁸² Un vaste spectre d'effets neurologiques est aussi décrit: tremblements et ataxie (3-35% selon la dose et la durée de la thérapie), neuropathie périphérique parfois sévère (0.3% par année) ainsi

que de l'insomnie ou le délirium. Ces effets neurologiques sont reliés à la dose et surviennent davantage chez les gens âgés.⁸⁴

Efficacité de l'amiodarone en FA

De manière constante dans la littérature, et en se basant sur des essais prospectifs randomisés, l'amiodarone a été reconnue comme étant supérieure aux autres agents antiarythmiques pour le maintien en rythme sinusal⁸⁸⁻⁹³. Le *Canadian trial of Atrial Fibrillation (CTAF)*⁸⁹ est un essai clinique prospectif multicentrique ayant randomisé 403 patients avec FA paroxystique ou persistante à un traitement avec amiodarone, propafénone ou sotalol. Durant un suivi moyen de 468 jours, 35% des patients sous amiodarone ont eu une récurrence de FA contre 63% des patients traités avec le propafénone ou le sotalol. Le *Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial*⁹⁰ a comparé l'efficacité de l'amiodarone, du sotalol et du placebo chez 665 patients avec FA persistante. Le taux de récurrence de FA après 1 an était de 35% chez les patients sous amiodarone contre 60% chez les patients sous sotalol et 82% chez les patients sous placebo. De façon similaire, une grande méta-analyse sur le sujet a aussi montré que l'efficacité de l'amiodarone pour prévenir les récurrences de FA était supérieure à celle du sotalol et des antiarythmiques de classe I, tout en étant associée à un meilleur taux d'observance et un taux de pro-arythmie inférieur.⁹²

À l'inverse, les études sur l'utilité de l'amiodarone pour la conversion en rythme sinusal ont eu des résultats contradictoires. Il semble certain cependant que l'amiodarone n'est pas plus efficace que les autres antiarythmiques et qu'elle agit plus lentement, ce qui n'en fait pas un agent idéal pour cette utilisation.⁸³

Sécurité de l'amiodarone en insuffisance cardiaque

Le principal atout de l'amiodarone réside dans son faible potentiel pro-arythmique. Cette propriété est particulièrement pertinente chez des patients qui ont un risque arythmique accru comme ceux avec maladie coronarienne et IC. Le faible potentiel pro-arythmique de l'amiodarone en fait l'agent de choix chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche,

surtout lorsque cette dysfonction est sévère. Plusieurs études antérieures, essais randomisés^{86, 94} et méta-analyses^{95, 96} sont rassurants quant à la sécurité de l'amiodarone chez les patients avec IC. On retient généralement que l'effet de l'amiodarone sur la mortalité est globalement neutre dans cette population.

Il a été proposé que l'effet de l'amiodarone sur la mortalité pourrait être modulé par la cause sous-jacente de dysfonction ventriculaire, ischémique ou non ischémique, et la sévérité des symptômes. Les données sur le sujet sont toutefois contradictoires. L'étude de Doval et collaborateurs⁹⁴ parue en 1994, sur l'usage d'amiodarone chez les patients avec dysfonction ventriculaire sévère ($FEVG \leq 35\%$), de cause majoritairement non-ischémique, et avec tachycardie ventriculaire non soutenue a démontré un bénéfice de l'amiodarone sur la mortalité et les hospitalisations. Une autre étude sur l'usage de l'amiodarone chez les patients avec dysfonction ventriculaire ($FEVG \leq 40\%$) et arythmies ventriculaires asymptomatiques s'est avérée globalement neutre mais avec une tendance ($P=0,07$) d'amélioration de la survie chez les patients avec cardiopathie non-ischémique.⁸⁶ À l'inverse, une méta-analyse plus ancienne sur l'effet de l'amiodarone en post-infarctus chez une majorité de patients avec dysfonction ventriculaire a cependant montré un bénéfice de l'amiodarone sur la mortalité.⁹⁵ Une étude plus récente sur l'usage de l'amiodarone et de défibrillateurs implantables chez des patients avec dysfonction ventriculaire gauche parue en 2005,⁷⁵ n'a toutefois pas montré d'interaction significative entre l'usage d'amiodarone et la cardiopathie ischémique sur la mortalité à 5 ans ($P=0,93$). De façon intéressante cependant, cette même étude ayant démontré un effet globalement neutre de l'amiodarone chez cette population ($RR\ 1,06$; $IC\ 97,5\%,\ 0,86$ à $1,30$; $P = 0,53$) a montré une augmentation de la mortalité dans le sous-groupe pré-spécifié de patients avec une classe fonctionnelle NYHA de III ($RR\ 1,44$; $IC\ 97,5\% \ 1,05$ à $1,97$; $P=0,010$).

L'amiodarone en insuffisance cardiaque : des questions en suspens

Si l'efficacité de l'amiodarone pour le maintien du rythme sinusal dans la population générale est bien reconnue, elle l'est beaucoup moins chez la population de patients avec dysfonction systolique.

Les facteurs préalablement associés à la récurrence de FA après une cardioversion chimique^{97, 98} ou électrique^{99, 100} et avec une thérapie antriarhythmique de maintien^{30, 101-104} incluent la durée prolongée de la FA,^{97, 99-101, 103, 105} un âge plus avancé,^{99, 105} et la dilatation auriculaire gauche.⁹⁷⁻⁹⁹ La dysfonction ventriculaire gauche,¹⁰⁶ la présence de maladie coronarienne sous-jacente^{99, 107} ou d'une maladie mitrale,^{101, 105} ont été proposés de façon moins convaincante comme des facteurs de risque de récurrence de FA.¹⁰⁶

Dans de petites études chez les patients exclusivement traités avec amiodarone pour la conversion et le maintien en rythme sinusal,^{30, 98, 103, 108} la fraction d'éjection ventriculaire gauche, la classe fonctionnelle NYHA ou une histoire d'IC n'ont pas été identifiés comme des prédicteurs indépendants de récurrence de FA. Une comparaison de l'efficacité de l'amiodarone pour le maintien du rythme sinusal chez les patients avec et sans IC n'a cependant jamais été formellement effectuée.^{92, 109} De façon semblable, alors que le temps à la récurrence de FA⁸⁹⁻⁹¹ ainsi que le taux de maintien du rythme sinusal à différents moments^{30, 89, 101, 102, 104, 110} ont été étudiés antérieurement chez les patients en FA traités avec amiodarone, à notre connaissance, le temps à la première récurrence de FA chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche n'a pas été préalablement déterminé. Considérant les anomalies auriculaires et neuro-hormonales préalablement décrites qui expliquent le lien causal entre l'IC et la FA, on pourrait penser intuitivement que le maintien du rythme sinusal devrait être plus difficile dans cette population.

De façon similaire, la comparaison de l'effet de l'amiodarone sur la mortalité totale, sur la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations chez les patients avec et sans dysfonction ventriculaire gauche demeure à être élucidée.^{92, 93}

Ces questions qui persistent quant à l'efficacité de l'amiodarone chez les patients avec dysfonction systolique ventriculaire gauche et à la comparaison de ses effets sur les issues cliniques importantes que sont la mortalité et les hospitalisations sont à l'origine du présent mémoire de maîtrise.

Chapitre 3 : Méthodologie

La prévalence de FA en IC est élevée et l'interaction entre les deux pathologies est délétère. L'amiodarone est un agent très efficace en FA pour le maintien du rythme sinusal et le seul disponible au Canada qui soit sécuritaire pour le traitement des patients avec une dysfonction ventriculaire gauche sévère. Cependant, on ignore si son efficacité dans cette population est maintenue et si son impact sur la mortalité et les hospitalisations est différent en fonction de la fraction d'éjection.

Objectifs principaux :

1. Déterminer et comparer l'efficacité de l'amiodarone en stratégie de contrôle du rythme sur la récurrence de la FA chez des patients avec FA non permanente, avec et sans dysfonction ventriculaire systolique.
2. Comparer l'impact de l'amiodarone en opposition à une stratégie de contrôle de la fréquence sur la mortalité globale et cardiovasculaire et sur les hospitalisations pour toutes causes et pour cause cardiovasculaire chez les patients avec et sans dysfonction ventriculaire gauche sévère.

Hypothèses de départ

1. L'amiodarone sera moins efficace pour maintenir le rythme sinusal chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche systolique.
2. L'amiodarone sera associée à un plus haut taux d'hospitalisations pour toutes causes et pour cause cardiovasculaire chez les patients avec et sans dysfonction ventriculaire gauche sévère.
3. L'amiodarone aura un effet neutre sur la mortalité globale et cardiovasculaire à la fois chez les patients avec et sans dysfonction ventriculaire gauche sévère.

Devis de recherche

Nous avons effectué une analyse rétrospective post-hoc combinant les données de deux essais multicentriques randomisés : AFFIRM et AF-CHF.

Population à l'étude : description des études AFFIRM et AF-CHF

L'atteinte de ces objectifs requerrait la formation d'une grande cohorte de patients avec FA ayant ou non une dysfonction ventriculaire gauche systolique et ayant reçu de l'amiodarone ou un traitement de contrôle de la fréquence. Pour bâtir cette cohorte, le jumelage des données des études AFFIRM et AF-CHF auxquelles nous avons accès est apparu particulièrement pertinent. Celles-ci ont plusieurs caractéristiques communes, étant deux études prospectives randomisées qui avaient pour objectif de comparer les stratégies de contrôle de la fréquence et du rythme chez les patients atteints de FA. Elles avaient aussi l'avantage d'avoir plusieurs similarités dans la collecte de données rendant le jumelage plus facile. L'étude AFFIRM visait une population plus générale à risque accru de mortalité ou d'ACV alors que l'étude AF-CHF s'intéressait spécifiquement à la population de patients avec dysfonction ventriculaire gauche systolique. Les critères d'inclusion détaillés des deux études ont été préalablement publiés.^{111, 112} Les grandes lignes du devis de chaque étude sont décrites ci-dessous.

L'étude AFFIRM

L'étude AFFIRM est une étude prospective randomisée et multicentrique nord-américaine dirigée par le National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI).

Entre 1995 et 1999, elle a inclus un total de 4060 patients ayant plus de 65 ans ou au moins un autre facteur de risque d'AVC incluant l'hypertension, le diabète, l'IC, un antécédent d'AVC, d'ICT ou d'autre embolie systémique, une oreillette gauche > 50 mm, une

fraction de raccourcissement du ventricule gauche de $< 25\%$ ou une fraction d'éjection de $< 40\%$.

Il est à noter que les patients porteurs d'un défibrillateur implantable ou en CF NYHA IV malgré un traitement médical optimal étaient exclus. Les patients devaient être admissibles à recevoir aux moins deux agents antiarythmiques différents, deux doses différentes d'amiodarone étant considérées comme deux agents différents. Une histoire de FA durant plus de 6 heures au total dans les derniers 6 mois était requise avec au moins un épisode durant plus de 1 heure dans les 12 dernières semaines. Les patients avec une FA ayant duré plus de 6 mois étaient exclus à moins d'être demeurés en rythme sinusal plus de 24 heures avant l'inclusion. Une échographie cardiaque était fortement recommandée mais non requise pour l'inclusion. Néanmoins, 3311 des 4060 patients (82%) ont eu une échographie cardiaque.

Le traitement assigné, soit le contrôle du rythme ou de la fréquence a été initié dès la randomisation effectuée. Pour le contrôle du rythme, l'agent antiarythmique était sélectionné à la discrétion du médecin traitant, sauf si le patient était inclus dans la sous étude « first antiarrhythmic drug ». L'amiodarone était prescrite à dose d'entretien de 200 mg ou 300 mg par jour, mais pouvait être augmentée à 400 mg, après une dose de charge de 10g. Un total de 612 patients ont reçu de l'amiodarone comme antiarythmique initial. La cardioversion électrique ou chimique était recommandée pour les patients assignés au contrôle du rythme n'étant pas en rythme sinusal. Fait à noter, l'anticoagulation pouvait être cessée à la discrétion du médecin traitant si un patient assigné au contrôle du rythme était en rythme sinusal durant 4-12 semaines.

Le contrôle de la fréquence était effectué avec un traitement usuel à base de bêta-bloqueurs, de digoxine et de bloqueurs des canaux calciques. Conformément aux lignes directrices alors en vigueur, un contrôle strict de la fréquence cardiaque a été effectué avec une fréquence cardiaque visée de moins de 80 bpm au repos et < 110 bpm au test de marche de 6 minutes ou de < 100 bpm en moyenne sur 24 h.

Sur un total de 4060 patients, 23% avaient une histoire d'IC. Après une première visite à 2 mois, le suivi a eu lieu tous les 4 mois initialement, puis au besoin après 5 ans de suivi. Le suivi moyen a été de 42 mois.

L'étude AF-CHF

AF-CHF est une étude prospective randomisée multicentrique incluant des centres en Amérique du Nord, Amérique du Sud et Europe. Elle a été conçue et dirigée par l'équipe du Dr Denis Roy de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM). De 2001 à 2005, elle a inclus un total de 1376 patients avec une fraction d'éjection de $< 35\%$ et une insuffisance cardiaque symptomatique définie comme une classe fonctionnelle NYHA II-IV malgré le traitement ou ayant eu une hospitalisation pour IC dans les 6 derniers mois. Les patients qui avaient une fraction d'éjection de $< 25\%$ pouvaient être inclus sans la présence de symptômes francs associés. Les patients devaient avoir une histoire de FA ayant duré > 6 heures ou un épisode ayant duré > 10 minutes avec un antécédent de cardioversion. Les patients en FA depuis plus de 12 mois étaient exclus à moins d'être restés en rythme sinusal plus de 24 heures après une cardioversion. Contrairement à l'étude AFFIRM, les patients assignés au contrôle du rythme ont systématiquement reçu de l'amiodarone comme premier agent avec une dose d'entretien de 200 mg par jour après une dose de charge de 10 mg/kg pour 14 jours et 300 mg par jour pour un mois. Durant les 3 premiers mois après la randomisation, des essais agressifs pour maintenir le rythme sinusal étaient encouragés avec au moins deux cardioversions électriques si requises.

Comme pour l'étude AFFIRM, un contrôle strict de la fréquence cardiaque était recommandé pour les patients assignés au contrôle de la fréquence. Conformément aux lignes directrices d'IC, les bêta-bloqueurs recommandés pour le contrôle de la fréquence étaient le carvédilol, le bisoprolol et le métoprolol.

Les patients ont eu un traitement contemporain d'IC incluant un de ces 3 bêta-bloqueurs (respectivement, 80% et 78% des patients dans le groupe de contrôle de la

fréquence et dans le groupe de contrôle du rythme), associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) (86% des patients dans chaque groupe) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA)(11% des patients dans chaque groupe) et, pour les patients en CF NYHA III, un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (46% des patients en contrôle de la fréquence et 43% des patients en contrôle du rythme). En accord avec les lignes directrices de FA de l'American College of Cardiology, de l'American Heart Association et de l'European Society of Cardiology (ACC/AHA/ESC) de 2006, l'anticoagulation était recommandée et a été utilisée chez 88% des patients en contrôle du rythme et 92% des patients en contrôle de la fréquence.

Après une première visite 3 semaines après la randomisation, les visites de suivi ont eu lieu aux 4 mois puis tous les 6 mois après 4 ans. Le suivi moyen était de 37 mois

Formation de la cohorte

A partir de ces deux cohortes distinctes, nous avons sélectionné les patients assignés au contrôle de la fréquence et les patients assignés au contrôle du rythme chez qui l'amiodarone était le premier agent sélectionné. Seulement les patients avec une fraction d'éjection connue ont pu être analysés.

Variables d'exposition principales

1-Traitement avec l'amiodarone comme stratégie de contrôle du rythme comparé à la stratégie de contrôle de la fréquence.

2- Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG)

- La FEVG sera classifiée selon les catégories suivantes, selon la mesure effectuée au moment de la randomisation.
 - FEVG < 30% : dysfonction ventriculaire gauche sévère

- FEVG $\geq 30\%$: Absence de dysfonction ventriculaire gauche sévère
 - FEVG 30-49% : Dysfonction ventriculaire gauche légère à modérée
 - FEVG $\geq 50\%$: Fonction ventriculaire gauche normale

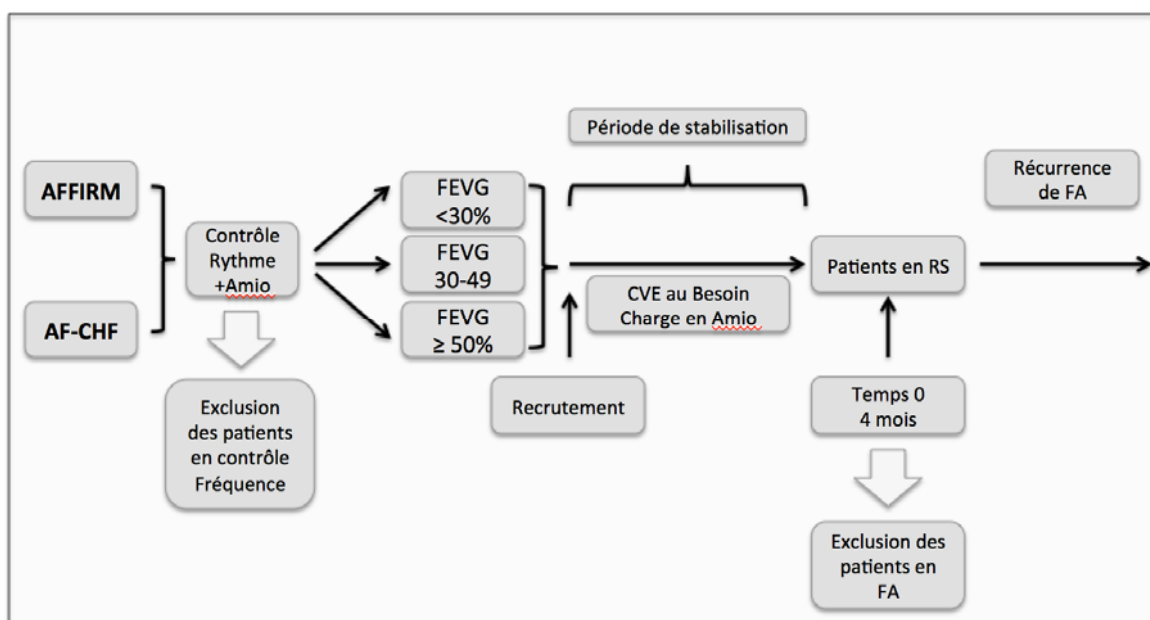
Dans l'étude AFFIRM, les fractions d'éjections étaient saisies comme variables ordinales en 4 catégories : FEVG < 30%, 30-39, 40-49 et $\geq 50\%$. À l'inverse, la FEVG a été considérée comme une variable continue dans AF-CHF et a donc pu être re-classifiée selon les catégories utilisées dans AFFIRM. Mentionnons que nous avons regroupé les FEVG 30-39% et 40-49% étant donné le nombre disproportionné petit de patients ayant une FEVG 40-49%.

Critères d'évaluation

Critère d'évaluation primaire : Le délai jusqu'à la première récurrence de fibrillation auriculaire chez les patients assignés à l'amiodarone selon la FEVG : < 30%, 30-49, $\geq 50\%$.

Pour cette issue, nous avons décidé de considérer une période de stabilisation permettant l'usage de cardioversions recommandées au protocole des deux études ainsi que de permettre à l'amiodarone *per os* d'atteindre sa pleine efficacité. La première visite commune aux deux études après la randomisation étant à 4 mois, cette visite a été considérée comme le *temps zéro*. Nous avons exclu de l'analyse les patients en FA à cette visite. Ces patients en FA au *temps zéro* ont toutefois été inclus dans une analyse de sensibilité. La création de la cohorte spécifique au critère d'évaluation primaire est illustrée à la Figure 1.

Figure 1. Sélection de la cohorte pour le critère d'évaluation primaire



Amio signifie amiodarone; CVE, Cardioversion électrique; FA, fibrillation auriculaire; FEVG, fraction d'éjection du ventricule gauche; RS, rythme sinusal

Critères d'évaluation secondaires

Pourcentage de temps en fibrillation auriculaire (AF burden) : Il a été évalué selon la FEVG (< 30%, 30-49, ≥ 50%) chez les patients en contrôle du rythme sous amiodarone et les patients assignés au contrôle de la fréquence.

Pour la détermination du pourcentage de temps en FA, nous avons utilisé la méthode d'une sous-étude de AFFIRM⁶⁵. Dans AFFIRM, le rythme était déterminé à chaque visite de suivi. Si le rythme sinusal était noté à chacune de deux visites subséquentes, le patient était considéré comme ayant maintenu le rythme sinusal 100% de l'intervalle entre les deux visites. Si le rythme sinusal et la FA étaient notés tour à tour à deux visites successives, la moitié de l'intervalle était assigné à chaque rythme.

Délai à la première hospitalisation pour toutes causes et pour cause cardiovasculaire

Les hospitalisations pour toutes causes et pour cause cardiovasculaire ont été analysées séparément. Le contrôle du rythme avec l'amiodarone a été comparé au contrôle de la fréquence en présence ($FEVG < 30\%$) et en l'absence ($FEVG \geq 30\%$) de dysfonction ventriculaire gauche sévère.

Dans les deux études, les centres participants ont reçu la consigne de classer les hospitalisations selon la cause ayant contribué à la majorité du nombre de jours d'hospitalisation. Pour la présente analyse, nous avons aussi considéré comme étant pour cause cardiovasculaire toute hospitalisation survenant durant le même intervalle entre deux visites qu'un événement cardiaque majeur (arythmie ventriculaire, bradycardie requérant une hospitalisation, infarctus, mort subite réanimée) ou qu'une procédure cardiaque majeure (chirurgie cardiaque, implantation d'un pacemaker ou d'un défibrillateur, angioplastie coronarienne percutanée, ablation par cathéter, transplantation, installation d'un dispositif d'assistance ventriculaire). Dans les deux études, les hospitalisations ont été rapportées à chaque visite sans que ne soient spécifiées leurs dates exactes. La date de la première hospitalisation pour toutes causes ou pour cause cardiovasculaire a donc été considérée comme étant à la moitié de l'intervalle de temps entre la visite où elle a été rapportée et la visite précédente.

Mortalité globale et cardiovasculaire

Les mortalités globale et cardiovasculaire ont été analysées séparément par des analyses de survie. Le contrôle du rythme avec amiodarone a été comparé au contrôle de la fréquence en présence ($FEVG < 30\%$) et en l'absence ($FEVG \geq 30\%$) de dysfonction ventriculaire gauche sévère.

Autres variables d'intérêt

Étant donné que le devis de l'étude actuelle implique la perte de l'effet de la randomisation, nous avons bâti des modèles multivariés nous permettant d'ajuster les résultats selon les variables suivantes ;

Âge

Essai (AFFIRM vs AF-CHF)

Ethnie caucasienne

Sexe (masculin vs féminin)

Classe fonctionnelle NYHA (I – IV)

Durée du QRS

Rythme au début de l'étude (sinusal vs FA ou Flutter)

Cardioversion antérieure

Défibrillateur implantable

Diagnostic cardiaque prédominant

Maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS)

Hypertension

Cardiomyopathie non ischémique

Autre

Aucune maladie cardiaque

Comorbidités

Hypertension

Diabète

Antécédent d'AVC, d'ICT ou de saignement intra-cranien.

Maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS)

Paramètres échographiques

Taille de l'oreillette gauche

Insuffisance mitrale modérée ou sévère

Médication

Antagonistes de la vitamine K

Digoxine

Bêta-bloqueurs

Hypolipémifiants

IECA ou BRA

Vérapamil ou diltiazem

Autres bloqueurs des canaux calciques

Tous les médicaments, à l'exception de l'amiodarone ont été traités comme variables dépendantes du temps (time-dependant covariates) dans les modèles multivariés.

Un terme d'interaction de premier ordre a aussi été créé entre l'étude et l'amiodarone (étude*amiodarone) et a été testé dans les différents modèles multivariés.

Spécifiquement pour les modèles multivariés concernant la mortalité totale et cardiovasculaire, des termes d'interaction de premier ordre ont été créés entre l'amiodarone et la présence de maladie cardiaque athérosclérotique (MCAS*amiodarone) ainsi qu'entre l'amiodarone et la classe fonctionnelle NYHA (classe fonctionnelle NYHA*amiodarone).

Statistiques

Pour les variables continues, la moyenne a été utilisée comme mesure de tendance centrale et celle-ci a été exprimée par la moyenne \pm erreur standard. Les variables catégorielles sont présentées en fréquences et en pourcentages.

Chez l'ensemble des patients, les caractéristiques de bases ont été comparées entre le contrôle du rythme sous amiodarone et le contrôle de la fréquence après avoir stratifié pour la présence ou l'absence de dysfonction ventriculaire.

Pour l'issue primaire, les patients sous amiodarone n'ayant pas eu de récurrence à 4 mois ont été comparés selon leur FEVG ($< 30\%$, $30-49\%$, $\geq 50\%$)

Ces comparaisons ont été effectuées en employant des tests *t de student*, des *analyses de variances* (ANOVA) ou des test de *chi-carré* selon le cas. Ces variables descriptives sont présentées dans les tableaux 2 et 3.

Pour toutes les issues basées sur des analyses dépendantes du temps (« *time dependant analysis* »), la méthode de Kaplan-Meier a été utilisée avec comparaison par le test de log-rank. Les facteurs précédemment énumérés ont été évalués par des modèles de régression univariés et multivariés de Cox après avoir vérifié les assomptions de proportionnalité. Celles-ci ont été vérifiées de deux façons. Premièrement par une inspection visuelle de la représentation graphique du logarithme négatif du logarithme de la fonction de distribution de survie (*log-negative-log of the survival distribution function*). Deuxièmement, en introduisant un terme d'interaction entre la variable d'intérêt et le temps et en le testant pour sa significativité statistique à un seuil de 0,05.

Les variables significatives à un niveau de 0,2 dans les analyses univariées ont été incluses dans le modèle de régression multivariée de Cox avec une sélection régressive automatisée (*automated backward selection*).

Les facteurs associés au pourcentage de temps en FA ont été évalués dans un modèle de régression linéaire considérant ces mêmes covariables après avoir vérifié les assomptions de linéarité. Cette vérification de la linéarité entre les covariables continues et le logarithme du risque a été réalisée par une analyse graphique. Les variables significatives à un niveau de 0,2 dans les analyses univariées ont été incluses dans le modèle de régression multivarié linéaire avec une sélection régressive automatisée. La distribution du pourcentage de temps en FA s'est avérée bimodale mais la distribution des résidus étant normale, nous avons pu effectuer cette analyse paramétrique.

Pour toutes les analyses, les patients avec données manquantes ont été retirés des modèles. Aucune imputation n'a été effectuée.

Tous les tests utilisés étaient bilatéraux avec un seuil de significativité fixé à une valeur de $P < 0,05$. Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS version 9,2 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

Toutes les analyses ont suivi le principe d'intention de traiter (*intention to treat*)

Considérations éthiques

Les protocoles des essais AFFIRM et AF-CHF ont été approuvés par les comités d'éthique de chaque centre où elles ont été effectuées et tous les participants ont consenti par écrit. Elles ont toutes deux été enregistrées dans les registres nationaux (identification ClinicalTrials.org : AFFIRM, NCT00000556 et AF-CHF, NCT00597077) Cette étude post-hoc basée sur les données combinées de ces deux études a été approuvée par le comité d'éthique de l'Institut de cardiologie de Montréal. Les copies des deux bases de données sont conservées de façon sécuritaire au *Montreal Health Innovations Coordinating Center* (MHICC). Les patients des deux bases de données sont identifiés uniquement par un code anonyme ne permettant pas aux employés du MHICC de remonter à leur identité

Chapitre 4 : Article et résultats

Cet article original est soumis au journal *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*

Contribution des auteurs

Julia Cadrin-Tourigny : Implication active au cours de chacune des étapes du processus de recherche. Conception du devis, planification du jumelage des variables des deux études, collaboration avec les statisticiennes pour l'élaboration des statistiques, interprétation des données et rédaction du manuscrit

D. George Wyse : Premier auteur de l'étude AFFIRM, participation à la conception du devis et à la correction de l'article

Denis Roy : Premier auteur de l'étude AF-CHF, participation à la conception du devis et à la correction de l'article.

Lucie Blondeau : Analyse des données

Sylvie Levesque : Extraction des données à partir des banques de données des deux études, jumelage des données, analyse des données.

Mario Talajic : Participation à la conception du devis et à la correction de l'article.

Jason G. Andrade : Participation à la correction de l'article

Marc Dubuc : Participation à la correction de l'article

Bernard Thibault : Participation à la correction de l'article

Peter G Guerra : Participation à la correction de l'article

Laurent Macle : Participation à la correction de l'article

Lena Rivard : Participation à la correction de l'article

Paul Khairy : Conception du devis, direction générale et correction de l'article

Efficacy of Amiodarone in Patients with Atrial Fibrillation with and without Left Ventricular Dysfunction: a Pooled Analysis of AFFIRM and AF-CHF trials

Julia Cadrin-Tourigny, MD^{*}; D. George Wyse, MD, PhD[†]; Denis Roy, MD^{*}; Lucie Blondeau, MSc[‡]; Sylvie Levesque, MSc[‡]; Mario Talajic, MD^{*}; Jason G. Andrade, MD^{*}; Marc Dubuc, MD^{*}; Bernard Thibault, MD^{*}; Peter G. Guerra, MD^{*}; Laurent Macle, MD^{*}; Lena Rivard, MD^{*}; Paul Khairy, MD, PhD^{*‡}

From the ^{*}Electrophysiology Service, Montreal Heart Institute, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; [†]Libin Cardiovascular Institute, Calgary, Alberta, Canada; and the [‡]Montreal Heart Institute Coordinating Center, Montreal, Quebec, Canada

Short title: Cadrin-Tourigny—Amiodarone for atrial fibrillation

Subject Codes: [5] Arrhythmias, clinical electrophysiology, drugs
[193] Clinical studies

Word count: 5087

Correspondence: Dr. Paul Khairy, Montreal Heart Institute, 5000 Bélanger St. E., Montreal, Quebec, Canada, H1T 1C8 [REDACTED]
[REDACTED]

Abstract

Background—Despite amiodarone’s established safety profile in the setting of heart failure, it is unknown whether its impact on cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation is modulated by left ventricular function.

Methods and Results—A pooled analysis of 3307 patients (age 68.0 ± 0.2 years; 31.1% female) enrolled in AFFIRM and AF-CHF trials was conducted to assess the effect of rhythm control with amiodarone on cardiovascular outcomes, according to left ventricular systolic function. In amiodarone-treated patients ($N=1107$), freedom from recurrent atrial fibrillation was 84% and 45% at 1 and 5 years, respectively, with no differences according to left ventricular function ($P=0.8754$). Similarly, the adjusted proportion of time spent in atrial fibrillation ($15.0 \pm 1.8\%$) did not vary according to ventricular function ($P=0.6094$). Over 40.0 ± 0.3 months of follow-up, 1963 (59.4%) patients required at least one hospitalization, 1401 (42.6%) of whom had cardiovascular-related hospitalizations. Adjusted all-cause and cardiovascular hospitalization rates were similar with amiodarone versus rate control in all patients and in subgroups with and without severe left ventricular dysfunction. A total of 729 (22.0%) patients died, 498 (15.1%) from cardiovascular causes. Adjusted all-cause and cardiovascular mortality rates were similar with amiodarone versus rate control overall and in subgroups with and without severe left ventricular dysfunction.

Conclusion—Amiodarone’s efficacy in maintaining sinus rhythm and reducing the burden of atrial fibrillation is similar in the presence or absence of severe left ventricular dysfunction. Rhythm control with amiodarone is associated with comparable hospitalization and mortality rates to rate control in patients with and without left ventricular dysfunction.

Key words: atrial fibrillation; antiarrhythmic drug; heart failure; amiodarone

Atrial fibrillation (AF) and congestive heart failure (CHF) often coexist, with each promoting the other.¹ Despite theoretical advantages of restoring sinus rhythm, clinical trials have not demonstrated survival benefits related to rhythm control when compared to rate control in patients with and without CHF.²⁻⁵ Rhythm control nevertheless remains a commonly employed treatment strategy, particularly in highly symptomatic patients.⁶ For this purpose, amiodarone has consistently been demonstrated to be the most effective antiarrhythmic agent,⁷⁻⁹ and is the drug of choice in patients with AF and CHF.^{10, 11} Yet, despite widespread use, its effectiveness in maintaining sinus rhythm in patients with ventricular dysfunction remains poorly studied. We, therefore, pooled results from two of the largest clinical trials that compared rhythm to rate control treatment strategies for AF, i.e., AFFIRM² and AF-CHF,³ in order to determine and compare the effect of amiodarone on cardiovascular outcomes in patients with and without left ventricular dysfunction.

Material and Methods

Study Population

AF-CHF and AFFIRM studies share many similar methodological features as open-labelled randomized multicenter trials that compared rhythm and rate control strategies in patients with non-permanent AF. Detailed inclusion criteria have been previously described.^{12, 13} A summary of key inclusion and exclusion criteria is presented in Table V of the online only data supplement. In brief, AFFIRM included a total of 4060 patients ≥ 65 years of age or with additional risk factors for stroke. Only 23% had a history of heart failure. In contrast, the AF-CHF trial enrolled 1376 patients, all of whom had a left ventricular ejection fraction (LVEF) $\leq 35\%$ and either New York Heart Association (NYHA) class II-IV symptoms, hospitalization for CHF in the preceding 6 months, or an LVEF $< 25\%$. The current analysis, based on individual

patient-level data, includes all subjects from AFFIRM and AF-CHF trials who were randomized to rate control and those randomized to rhythm control who received amiodarone as the initial anti-arrhythmic agent.

Rhythm- and Rate-Control Strategies

In AFFIRM, rhythm control was achieved with a variety of drugs at the treating physician's discretion. Amiodarone, at a maintenance dose of 200 or 300 mg per day, was administered as first-line therapy to 612 of 2033 (30.1%) patients randomized to rhythm control. Patients randomized to rhythm control in AF-CHF systematically received amiodarone as the initial antiarrhythmic agent, with a maintenance dose of 200 mg per day. In both studies, electrical cardioversion was recommended for patients assigned to rhythm control not in sinus rhythm at enrolment. Strict parameters were recommended for patients randomized to rate control (i.e., maximal heart rate of 80 bpm at rest and <110 bpm on exertion). Follow-up visits were initially every 4 months in both studies and continued on an "as needed" basis after 5 years of follow-up in AFFIRM, and every 6 months after 4 years of follow-up in AF-CHF.

Outcomes

The primary outcome of the current combined study was time to first recurrence of AF. Patients were stratified according to their underlying LVEF, classified as: >50% (normal), 30-49% (mild to moderate dysfunction), and <30% (severe dysfunction). Factoring in an initial stabilization period that allowed for cardioversion, the 4-month follow-up visit was defined as time zero. Patients not in sinus rhythm at time zero were not considered for the primary outcome.

Overall AF burden, as defined by the proportion of time spent in AF during the course of the study, was considered a secondary outcome. It was quantified using previously described

AFFIRM methodology.¹⁴ In short, each patient's heart rhythm was determined at baseline and at every follow-up visit. If the same rhythm was recorded at two consecutive visits, the patient was considered to have maintained that rhythm during the inter-current interval. If different rhythms were recorded at consecutive follow-up visits, half the time interval was assigned to each rhythm. Additional outcomes included all-cause death, cardiovascular death, time to first hospitalization, and time to first cardiovascular hospitalization. For these outcomes, time zero was defined as time at randomization.

AFFIRM and AF-CHF study protocols were approved by each participating center's institutional review board. All participants provided written informed consent. In addition, local institutional review board approval was obtained to conduct this analysis on pooled patient-level data. The authors had full access to and take full responsibility for the integrity of the data. All authors have read and agree to the manuscript as written.

Statistical Analysis

Continuous variables are summarized as mean±standard error. Categorical variables are represented by frequencies and percentages. All analyses were performed according to the intention-to-treat principle. Baseline comparisons stratified by treatment group and LVEF were performed using independent Student t tests, one-way analysis of variance (ANOVA), or chi-squared tests, where appropriate.

Freedom from recurrent AF and secondary time-to-event outcomes (i.e., all-cause hospitalization, cardiovascular hospitalization, all-cause death, and cardiovascular death) were plotted using the Kaplan-Meier method, with comparisons by log rank tests. Censoring occurred at the last contact visit with a study investigator or upon withdrawal from the study. Factors associated with each outcome were assessed in univariate and multivariate Cox regression

models, after verifying proportionality assumptions. These models considered the 22 baseline covariates listed in Table II. Variables associated with a P-value <0.2 in univariate analyses were included in an automated backward selection multivariate Cox regression model. Factors associated with AF burden were assessed in linear regression models that considered the same baseline covariates. Variables significant at the 0.2 level in univariate analyses were included in an automated backward selection multivariate linear regression model. In addition, a term for study (i.e., AFFIRM versus AF-CHF) and a first order interaction term evaluating study-specific effects (amiodarone*study) were forced in each multivariate regression models. Statistical significance was defined as a two-tailed value P-value <0.05 . All analyses were performed using SAS software version 9.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

Results

Study Population

A total of 3307 patients enrolled in AFFIRM and AF-CHF trials met inclusion criteria (Figure 2). Overall, 2200 patients were randomized to rate control and 1107 to rhythm control with amiodarone as the first anti-arrhythmic agent. Baseline characteristics are summarized in Table II. The average age was 68.0 ± 0.2 years and 1027 (31.1%) patients were female. Coronary artery disease was prevalent in 1441 (43.6%), diabetes in 681 (20.6%), and hypertension in 2068 (62.5%) patients.

For patients with an LVEF $<30\%$ (N=842), no difference in baseline characteristics were observed according to whether they were randomized to rate control (N=476) or rhythm control with amiodarone (N=366). In contrast, for the subgroup with an LVEF $\geq 30\%$ (N=2483), patients treated with amiodarone (N=741) were more likely than those randomized to rate control (N=1724) to be male, have a higher NYHA functional class, coronary artery disease, and receive

beta-blockers, lipid lowering drugs, and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARB).

Recurrent Atrial Fibrillation on Amiodarone Therapy

Over the course of the study, 274 of 1107 (24.7%) patients initially assigned to amiodarone discontinued the drug. Reasons for discontinuation are listed in Table VI of the online data supplement. Recurrence of AF was assessed in eligible patients randomized to rhythm control who received amiodarone as the first anti-arrhythmic agent (N=713) (Figure 2). Baseline characteristics of this patient subgroup are provided in Table III according to whether the LVEF was <30% (N=237), 30-49% (N=244), or \geq 50% (N=232). Patients with lower LVEFs were younger, more likely to be male, and had a higher prevalence of underlying heart disease and associated comorbidities.

Over an average follow-up of 40.0 ± 0.3 months, 272 (38.1%) patients experienced recurrent AF. Corresponding recurrence-free survival rates were 84%, 72%, and 45% at 1, 2, and 5 years, respectively. Kaplan-Meier AF-free survival curves are shown in Figure 3. No differences in rates of recurrent AF were observed according to LVEF in univariate ($P=0.6306$) or multivariate ($P=0.8754$) analyses. Univariate and multivariate predictors of recurrent AF are summarized in Table IV, along with non-significant selected variables of interest. The only variables independently associated with recurrent AF were diabetes [hazard ratio 1.60, 95% confidence interval (CI; 1.15-2.17), $P=0.0044$] and larger left atrial size [hazard ratio 1.03 per 1 mm increase, 95% CI (1.01-1.05), $P=0.0096$].

The lack of association between LVEF and AF recurrence was corroborated by a sensitivity analysis that included the 345 patients in AF at the 4-month visit by considering AF to have recurred at day 1 ($P=0.2075$).

Atrial Fibrillation Burden

The proportion of time spent in AF was significantly higher in patients randomized to rate control therapy compared to rhythm control with amiodarone in univariate analyses ($P<0.0001$). In adjusted analyses, patients randomized to rate control spent a mean of $42.2\pm1.9\%$ of their time in AF compared to $15.0\pm1.8\%$ for patients receiving amiodarone ($P<0.0001$). In amiodarone treated patients, LVEF was not significantly associated with proportion of time spent in AF. The mean proportion of time spent in AF was $14.3\pm2.4\%$, $16.2\pm2.2\%$, and $14.9\pm2.8\%$ in patients with an LVEF $<30\%$, $30-49\%$, and $\geq 50\%$, respectively ($P=0.6094$). Figure 4 depicts AF burden in patients on rate control and treated with amiodarone according to their LVEF.

Hospitalizations

During the course of follow-up, 1963 (59.4%) of 3307 patients required at least one hospitalization, 1401 (42.6%) of whom were hospitalized for a cardiovascular reason. In multivariate analyses, amiodarone was not associated with all-cause or cardiovascular hospitalizations in all patients ($P=0.2473$ and $P=0.4347$, respectively), nor in subgroups according to presence or absence of severe left ventricular dysfunction [hazard ratios for interactions 0.86, 95% CI (0.63-1.19), $P=0.3641$ and 0.72, 95% CI (0.50-1.02), $P=0.0643$, respectively]. Table VII of the online data supplement summarizes the factors associated with all-cause and cardiovascular hospitalizations according to left ventricular ejection fraction in multivariate analyses. No significant interaction was noted between the study of enrolment (i.e., AFFIRM versus AF-CHF) and amiodarone in the overall population and in subgroups with or without severe left ventricular systolic dysfunction.

Mortality

Over the course of the study, 729 (22.0%) deaths occurred, the majority (68.3%) of which were classified as cardiovascular (N=498; 15.1%). A total of 450 (20.5%) deaths, 298 (13.5%) cardiovascular, occurred in the 2200 patients randomized to rate control. The remaining 279 (25.2%) deaths, 200 (18.1%) cardiovascular, were in the 1107 patients on amiodarone. In multivariate analyses, amiodarone was not predictive of overall ($P=0.8749$) or cardiovascular ($P=0.8997$) mortality in all patients, nor in those with or without severe left ventricular systolic dysfunction [hazard ratios for interactions 1.03, 95% CI (0.68-1.55), $P=0.8874$ and 1.02, 95% CI (0.63-1.65), $P=0.9328$, respectively]. Factors associated with all-cause and cardiovascular mortality according to left ventricular ejection fraction are summarized in Table VIII of the online data supplement. All interaction terms tested with amiodarone, including study of enrolment, presence of ischemic heart disease, and NYHA functional class, were not significantly associated with all-cause or cardiovascular mortality in all patients and in the subgroups with and without severe left ventricular systolic dysfunction.

Discussion

To our knowledge, the current study, which combined patient-level data from two of the largest rhythm versus rate control trials for non-permanent AF, is the first to formally compare the effectiveness of amiodarone in maintaining sinus rhythm according to left ventricular systolic function. Our hypothesis that patients with left ventricular dysfunction would experience a higher rate of recurrent AF and a greater AF burden¹⁵ was not confirmed. Amiodarone was of comparable efficacy irrespective of the degree of ventricular dysfunction. Two distinct outcomes, i.e., time-to-recurrent AF and overall AF burden, and additional sensitivity analyses support these results. These findings are consistent with prior small studies that indirectly

addressed this issue and reported a lack of association between left ventricular dysfunction and recurrent AF in patients on amiodarone maintenance therapy.^{16, 17}

The observed AF recurrence-free survival rates of 72% at 2 years and 45% at 5 years on amiodarone are concordant with previous studies, considering that patients unable to achieve sinus rhythm after an initial 4-month stabilization period were excluded.^{7, 18} Independent predictors of recurrent AF were diabetes and left atrial size. Both factors have previously been associated with a higher incidence of AF.^{15, 19, 20} The pathophysiological mechanism by which diabetes would increase the risk of recurrent AF is not fully understood but could include remodelling changes associated with interstitial fibrosis, increased heterogeneity of conduction, spatial dispersion, and frequency-dependent shortening of action potential duration.²¹

Higher all-cause and cardiovascular hospitalization rates were observed in amiodarone treated patients in unadjusted analysis. These results were expected since rhythm control was associated with a significantly greater number of hospitalizations than rate control in the AFFIRM trial ($P < 0.001$),² with a similar trend in the AF-CHF trial ($P = 0.06$). However, in adjusted analyses, all-cause and cardiovascular hospitalization rates with amiodarone therapy were similar to rate control. By design, AFFIRM and AF-CHF studies encouraged hospitalizations for repeat cardioversion and antiarrhythmic drug therapy dose adjustments in patients randomized to rhythm control. It can be hypothesized that the resulting surplus of hospitalizations may have been offset by amiodarone's efficacy in maintaining sinus rhythm or its other salutary effects such as rate controlling properties, impact on ventricular tachyarrhythmias,²² and/or pleiotropic antithrombotic actions.^{23, 24} The high hospitalization rate (i.e., 59%) reflects the elevated prevalence of CHF and is concordant with a recent large cohort study of patients aged ≥ 65 years of age with AF.²⁵ It is vastly superior to the hospitalization rate

reported in the ATHENA trial, which compared dronedarone to placebo in patients with AF in whom only 3.9% had a left ventricular ejection fraction <35%.²⁶

Importantly, adjusted all-cause and cardiovascular mortality rates were no different in patients randomized to rate control or rhythm control with amiodarone. This was true in all patients and in subgroups defined by left ventricular function. These results are generally consistent with the body of literature reporting neutral^{8, 9, 17, 27} to modestly beneficial^{10, 24} effects of amiodarone on survival in patients with and without heart failure. Our findings counter prior suggestions that amiodarone may be less beneficial or have deleterious effects on mortality in certain categories of patients, such as those with ischemic heart disease^{24, 28} or a more advanced NYHA functional class,²⁷ given the absence of tested interactions.

Limitations

Pooling AFFIRM and AF-CHF trials provided a unique opportunity to assess the impact of amiodarone on cardiovascular outcomes in a large patient population with and without left ventricular systolic dysfunction. As a post hoc analysis of randomized clinical trials, the study is subject to biases inherent to observational studies. Since patients with an LVEF <30% randomized to rhythm control almost universally received amiodarone as the first-line antiarrhythmic agent, their baseline characteristics were similar to those randomized to rate control. In contrast, the first selected anti-arrhythmic agent was influenced to a greater extent by clinical judgment in patients with an LVEF \geq 30%. As such, it is not surprising that patients prescribed amiodarone had more advanced heart disease and associated comorbidities. Attendant biases were thoroughly addressed by multivariate analyses of patient-level data that adjusted for

baseline imbalances, potential confounders, and the study of enrollment (i.e., AFFIRM versus AF-CHF). However, such analyses cannot control for unmeasured variables.

Conclusion

In this pooled analysis of patient-level data from two large randomized studies of rhythm versus rate control therapy for AF, amiodarone's safety profile in the setting of severe left ventricular dysfunction was confirmed. All-cause and cardiovascular hospitalization and mortality rates with amiodarone were comparable to rate control therapy. Importantly, amiodarone's efficacy in maintaining sinus rhythm and reducing the overall burden of AF was no different in patients with and without severe left ventricular dysfunction.

Funding sources

The AFFIRM trial was supported by the National Heart, Lung, and Blood Institute (N01-HC-55139) and the AF-CHF trial by the Canadian Institutes of Health Research (MCT-41552). Dr. Khairy is supported by a Canada Research Chair in Electrophysiology and Adult Congenital Heart Disease.

Disclosures: None

Figure Legends

Figure 2. Selection of Study Population from AFFIRM and AF-CHF Studies

LVEF denotes left ventricular ejection fraction

Figure 3. Freedom from Recurrent Atrial Fibrillation According to Left Ventricular Systolic Function

Shown are Kaplan-Meier curves depicting freedom from recurrent atrial fibrillation in the 713 patients randomized to rhythm control, in sinus rhythm at time 0, and receiving amiodarone as the first-line antiarrhythmic agent. No statistically significant difference in freedom from recurrent atrial fibrillation was observed according to left ventricular ejection fraction (LVEF) stratified as $\geq 50\%$, 30-49%, and $<30\%$.

Figure 4. Adjusted Atrial Fibrillation Burden According to Treatment Strategy and Left Ventricular Systolic Function

Shown is the mean proportion of time spent in atrial fibrillation stratified by treatment modality (i.e., rate control or rhythm control with amiodarone) and left ventricular ejection fraction (LVEF). A significantly higher burden of atrial fibrillation was observed with rate control compared to amiodarone therapy ($P < 0.0001$), with no differences according to LVEF.

Tables

Table II. Baseline characteristics according to presence or absence of severe left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction <30%) and randomized treatment group

	LVEF <30%			LVEF ≥30%		
	Rate-control N=476	Amiodarone N=366	P-value	Rate-control N=1724	Amiodarone N=741	P-value
Age, years	66.4±0.5	65.0±0.6	0.7816	68.7±0.2	68.3±0.3	0.2377
AF-CHF study (%)	395 (83.0)	315 (86.1)	0.2227	294 (17.1)	261 (35.2)	<0.0001
Caucasian, N (%)	407 (85.5)	317 (86.6)	0.6462	1528 (88.6)	639 (86.2)	0.0943
Male sex, N (%)	412 (86.6)	302 (82.5)	0.1055	1061 (61.5)	505 (68.2)	0.0018
NYHA class III or IV, N (%)	152 (32.0)	111 (30.3)	0.6041	92 (5.3)	81 (10.9)	<0.0001
Mean QRS duration, ms	119.4±16.5	115.3±16.2	0.0738	95.2±22.2	100.8±27.8	<0.0001
Prior cardioversion, n (%)	173 (36.3)	121 (33.1)	0.3217	596 (34.6)	302 (40.8)	0.0032
Implantable cardioverter-defibrillator, N (%)	32 (6.7)	28 (7.7)	0.6040	16 (0.9)	9 (1.2)	0.5151
Predominant cardiac diagnosis			0.8748			<0.0001
Coronary artery disease, N (%)	235 (49.5)	175 (48.1)		445 (25.8)	274 (37.1)	
Hypertension, N (%)	38 (8.0)	34 (9.3)		812 (47.1)	275 (37.1)	
Cardiomyopathy, N (%)	180 (37.9)	136 (37.4)		169 (9.8)	112 (15.1)	
Other, N (%)	22 (4.6)	19 (5.2)		110 (6.4)	46 (6.2)	
No apparent heart disease, N (%)	0 (0)	0 (0)		188 (10.9)	34 (4.6)	
<i>Comorbidities</i>						
Hypertension, N (%)	211 (44.3)	177 (48.4)	0.2445	1193 (69.2)	487 (65.7)	0.0893
Diabetes, N (%)	97 (20.4)	64 (17.5)	0.2902	362 (21.0)	158 (21.3)	0.8562
Prior stroke/TIA/intracranial bleed, N (%)	43 (9.0)	39 (10.7)	0.4313	216 (12.5)	95 (12.8)	0.8416
Coronary artery disease, N (%)	263 (55.3)	198 (54.1)	0.7388	639 (37.1)	341 (46.0)	<0.0001
<i>Echocardiographic parameters</i>						
Left atrial size, mm	49.5±7.5	49.3±7.8	0.3510	43.6±6.1	45.1±6.6	<0.0001
At least moderate mitral regurgitation, N (%)	181 (40.7)	133 (37.7)	0.3894	352 (20.8)	164 (22.8)	0.3372
<i>Pharmacological therapy</i>						
Vitamin K antagonists, N (%)	425 (89.3)	323 (88.3)	0.6366	1477 (85.7)	641 (86.5)	0.5900
Digoxin, N (%)	326 (68.5)	250 (68.3)	0.9552	915 (53.1)	404 (54.5)	0.5861
Beta-blockers, N (%)	345 (72.5)	271 (74.0)	0.6115	825 (47.9)	418 (56.4)	0.0001
Lipid lowering drugs, N (%)	190 (39.9)	141 (38.5)	0.6820	418 (24.5)	253 (34.1)	<0.0001
ACE inhibitor/ARB, N (%)	440 (92.4)	339 (92.6)	0.9190	825 (47.9)	448 (60.5)	<0.0001
Verapamil or diltiazem, N (%)	36 (7.6)	20 (5.5)	0.2257	585 (34.0)	200 (27.0)	0.0006
Other calcium channel blocker, N (%)	55 (11.6)	29 (7.9)	0.0814	105 (8.8)	585 (79.0)	<0.0001

LVEF denotes left ventricular ejection fraction; NYHA, New York heart association; TIA, transient

ischemic attack; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker

Table III. Baseline Characteristics in Patients Assigned to Amiodarone Therapy and In sinus Rhythm at Time Zero

	LVEF <30% N=237	LVEF 30-49% N=244	LVEF ≥50% N=232	P-value
Age, years	66.1±0.7	67.6±0.6	68.7±0.5	0.0170
Caucasian, N (%)	203 (85.7)	208 (85.3)	207 (89.2)	0.3770
Male sex, N (%)	196 (82.7)	170 (69.7)	142 (61.2)	<0.0001
NYHA class III or IV, N (%)	67 (28.3)	34 (13.9)	4 (1.7)	<0.0001
Mean QRS duration, ms	115.1±29.1	104.9±25.5	92.9±22.1	<0.0001
Prior cardioversion, n (%)	89 (37.5)	96 (39.4)	91 (39.2)	0.9044
Implantable cardioverter-defibrillator, N (%)	15 (6.3)	6 (2.5)	0 (0)	0.0002
Predominant cardiac diagnosis				<0.0001
Coronary artery disease, N (%)	111 (46.8)	112 (45.9)	64 (27.6)	
Hypertension, N (%)	23 (9.7)	52 (21.3)	130 (56.0)	
Cardiomyopathy, N (%)	87 (36.7)	66 (27.1)	5 (2.2)	
Other, N (%)	16 (6.8)	14 (5.7)	14 (4.3)	
No apparent heart disease, N (%)	0	0	23 (9.9)	
<i>Comorbidities</i>				
Hypertension, N (%)	118 (49.7)	153 (62.7)	172 (74.1)	<0.0001
Diabetes, N (%)	43 (18)	56 (22.9)	38 (16.4)	0.1677
Prior stroke/TIA/intracranial bleed, N (%)	26 (10.9)	29 (11.9)	44 (18.9)	0.0234
Coronary artery disease, N (%)	130 (54.8)	123 (50.4)	92 (39.7)	0.0033
<i>Echocardiographic parameters</i>				
Left atrial size, mm	48.9±0.5	46.2±0.5	41.9±0.4	<0.0001
At least moderate mitral regurgitation, N (%)	83 (36.6)	69 (29.4)	41 (17.8)	<0.0001
<i>Pharmacological therapy</i>				
Vitamin K antagonists, N (%)	209 (88.2)	212 (86.9)	189 (81.5)	0.0900
Digoxin, N (%)	159 (67.1)	144 (59.02)	103 (44.4)	<0.0001
Beta-blockers, N (%)	167 (70.5)	158 (64.8)	105 (45.3)	<0.0001
Lipid lowering drugs, N (%)	90 (38.0)	99 (40.6)	60 (25.9)	0.0017
ACE inhibitor or ARB, N (%)	222 (93.7)	205 (84.02)	67 (28.88)	<0.0001
Verapamil or diltiazem, N (%)	12 (5.06)	42 (17.2)	97 (41.9)	<0.0001
Other calcium channel blocker, N (%)	14 (5.9)	47 (19.3)	113 (48.7)	<0.0001

LVEF denotes left ventricular ejection fraction; NYHA, New York heart association; TIA, transient ischemic attack; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker

Table IV. Variables Associated with Recurrent Atrial Fibrillation in Univariate and Multivariate Cox Regression Models

Characteristic	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	Hazard ratio	95% Confidence Interval	P-value	Hazard ratio	95% Confidence Interval	P-value
LV ejection fraction 30-49%*	0.99	0.74-1.34	0.9904	1.12	0.73-1.71	0.6074
LV ejection fraction <30%*	1.13	0.84-1.51	0.4144	1.09	0.68-1.76	0.7220
AF-CHF study	1.04	0.82-1.32	0.7220	1.09	0.57-1.26	0.4182
Male sex	1.10	0.85-1.42	0.4635	-	-	-
Diabetes	1.35	1.01-1.80	0.0382	1.60	1.15-2.17	0.0044
Left atrial size (per 1 mm increase)	1.03	1.01-1.04	0.0106	1.03	1.01-1.05	0.0096
NYHA functional class II-IV	1.19	0.85-1.57	0.3003	-	-	-
Atrial fibrillation/flutter at baseline	1.29	1.01-1.65	0.0399	-	-	-
Mitral regurgitation	0.91	0.69-1.20	0.4942	-	-	-
ACE inhibitors or ARB	1.06	0.81-1.39	0.6734	-	-	-

*In comparison to reference category LV ejection fraction $\geq 50\%$

LV denotes left ventricular; NYHA, New York heart association; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker

References

1. Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: A vicious electromechanical cycle. *Circulation*. 2004;109:2839-2843
2. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-1833
3. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-2677
4. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--pharmacological intervention in atrial fibrillation (piaf): A randomised trial. *Lancet*. 2000;356:1789-1794
5. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834-1840
6. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M, Khairy P, Dorian P, O'Meara E, Roy D. Anxiety sensitivity moderates prognostic importance of rhythm-control versus rate-control strategies in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure: Insights from the atrial fibrillation and congestive heart failure trial. *Circ Heart Fail*. 2012;5:322-330
7. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:913-920
8. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Raisch DW, Ezekowitz MD. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352:1861-1872
9. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD005049
10. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone trials meta-analysis investigators. *Lancet*. 1997;350:1417-1424
11. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Heuzey JY, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS. 2011 accf/aha/hrs focused updates incorporated into the acc/aha/esc 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines developed in partnership with the european society of cardiology and in collaboration with the european heart rhythm association and the heart rhythm society. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:e101-198
12. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management -- the affirm study design. The planning and steering committees of the affirm study for the nhlbi affirm investigators. *Am J Cardiol*. 1997;79:1198-1202
13. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: The atrial fibrillation and congestive heart failure (af-chf) trial. *Am Heart J*. 2002;144:597-607

14. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (affirm) study. *Circulation*. 2004;109:1509-1513
15. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The framingham heart study. *Circulation*. 1994;89:724-730
16. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, Molina RT, Ledesma R, Scapin AO, Vazquez Blanco M. Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: A prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2001;6:341-350
17. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: Observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (chf-stat). The department of veterans affairs chf-stat investigators. *Circulation*. 1998;98:2574-2579
18. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Singh BN. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol*. 1995;76:47-50
19. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The framingham heart study. *JAMA*. 1994;271:840-844
20. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2005;105:315-318
21. Watanabe M, Yokoshiki H, Mitsuyama H, Mizukami K, Ono T, Tsutsui H. Conduction and refractory disorders in the diabetic atrium. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2012;303:H86-95
22. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2009;30:1245-1253
23. Breitenstein A, Stampfli SF, Camici GG, Akhmedov A, Ha HR, Follath F, Bogdanova A, Luscher TF, Tanner FC. Amiodarone inhibits arterial thrombus formation and tissue factor translation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:2231-2238
24. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de estudio de la sobrevida en la insuficiencia cardiaca en argentina (gesica). *Lancet*. 1994;344:493-498
25. Naccarelli GV, Johnston SS, Dalal M, Lin J, Patel PP. Rates and implications for hospitalization of patients ≥ 65 years of age with atrial fibrillation/flutter. *Am J Cardiol*. 2012;109:543-549
26. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ, Investigators A. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-678
27. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-237

28. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1995;333:77-82

Figures

Figure 2.

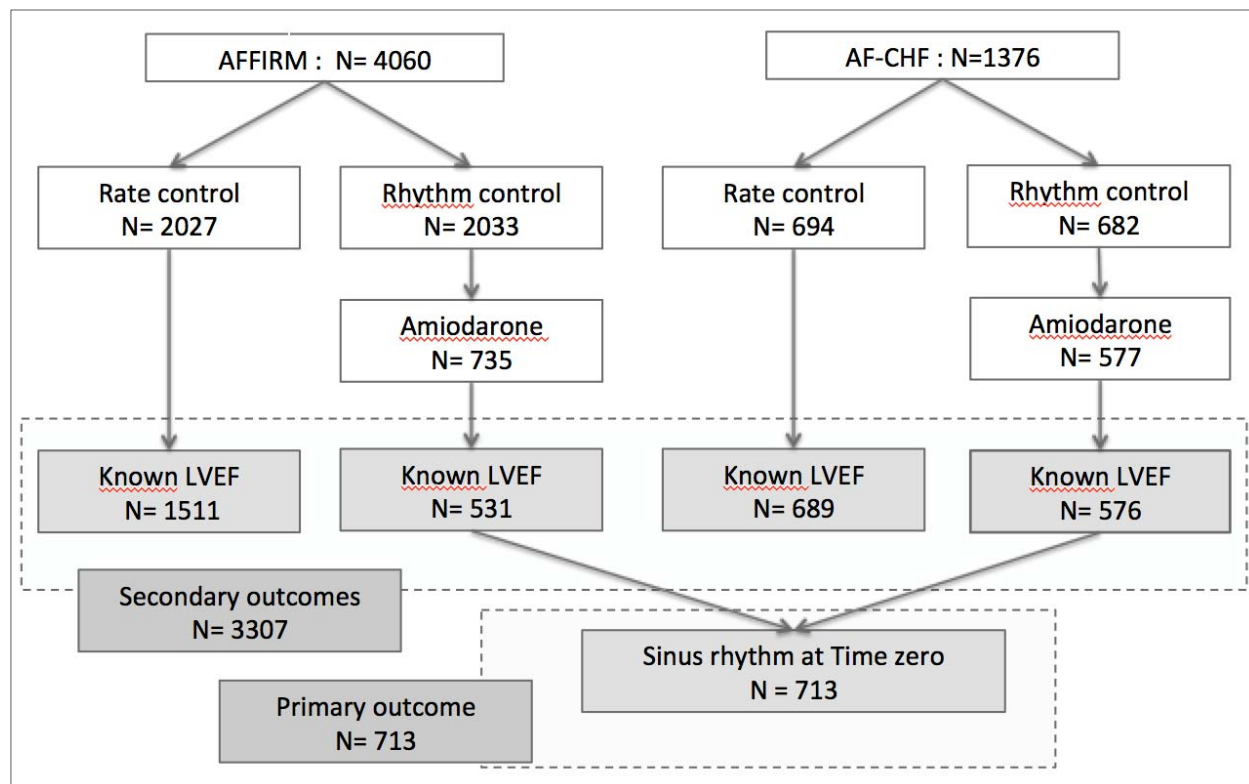


Figure 3.

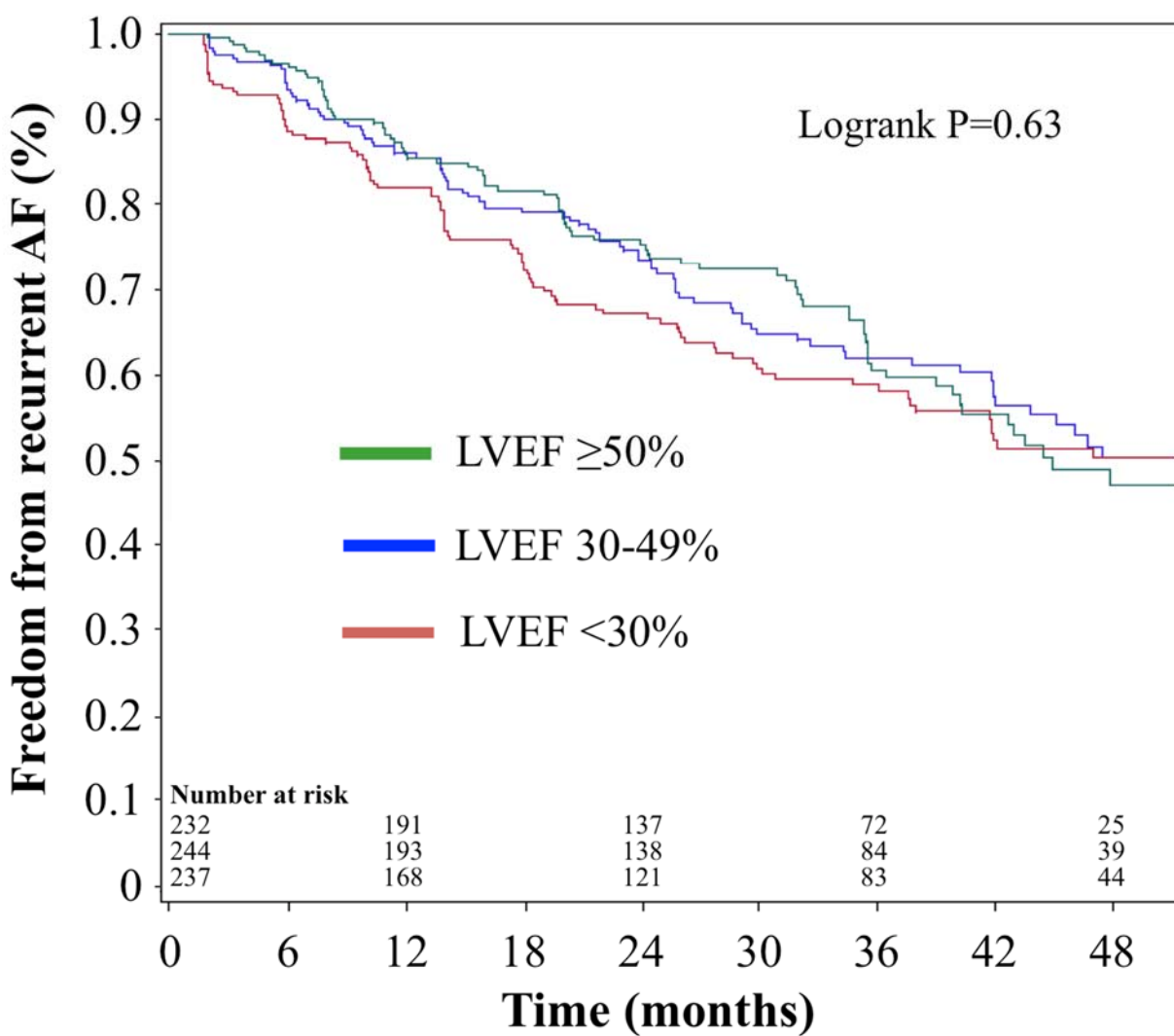
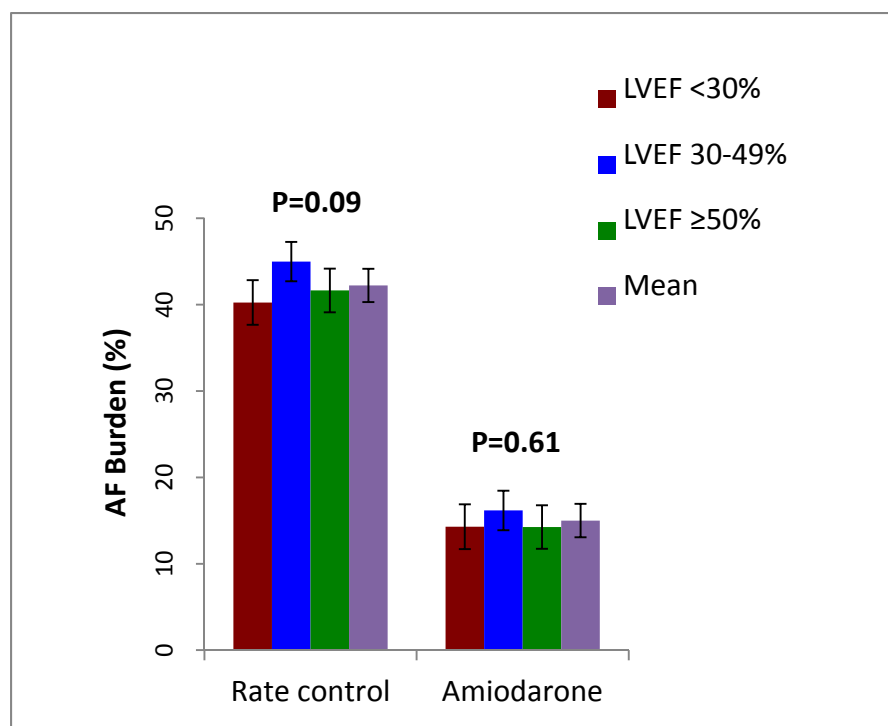


Figure 4.



Supplemental Material

Table V. Summary of the Key Inclusion and Exclusion Criteria of AFFIRM and AF-CHF Studies

	AFFIRM	AF-CHF
Number of patients	4060	1376
Inclusion criteria		
General patients characteristics	Age >65 years or ≥1 risk factor of stroke: -Hypertension -Diabetes -Heart failure -Previous stroke or transient ischemic attack -Previous systemic emboli -Left atrial diameter > 50mm -Shortening fraction < 25% -LVEF < 40%	LVEF ≤ 35% and NYHA II-IV Or Hospitalisation for CHF in past 6 months or LVEF ≤ 25%
History of Atrial fibrillation	AF ≥ 6 hours in last 6 months And ≥ 2 episodes And One episode ≥ 1 hour in past 12 weeks	In the past 6 months: AF ≥ 6 hours Or One episode ≥ 10 minutes with an history of AF requiring cardioversion
Key Exclusion criteria	-Continuous AF ≥ 6 months -Reversible cause of AF - Use of more than 6 grams of Amiodarone in the past 6 weeks	-Continuous AF ≥ 12 months -Reversible cause of AF or CHF -Use of amiodarone during > 7 days in past month
Treatment		
Rhythm control	Choice of antiarrhythmic, including amiodarone, left to the treating physician + Electrical cardioversion if needed	Amiodarone as 1 st choice of antiarrhythmic + Electrical cardioversion if needed
Rate control	Beta-blockers, calcium channel blockers, digoxin	Beta-blockers, digoxin, AV node ablation
Target for rate control	Heart rate < 80 bpm at rest and < 110 bpm on exertion	Heart rate < 80 bpm at rest and < 110 bpm on exertion
Duration of Follow-up	42 months	37 months

LVEF denotes left ventricular ejection fraction; AF, atrial fibrillation; NYHA, New York Heart Association; AV, atrio-ventricular; CHF, congestive heart failure; bpm, beats per minute.

Table VI. Reason for Amiodarone Discontinuation

	AF-CHF	AFFIRM
Number of patients assigned to amiodarone as first agent	576	531
Number of patients who discontinued amiodarone, N (%)	127 (22.1)	147(27.7)
Specific reason for discontinuation, N (%)		
Worsening CHF	1 (0.2)	4 (0.8)
Pulmonary toxicity	0 (0)	18 (3.4)
Gastro-intestinal intolerance	3 (0.5)	11 (2.1)
Bradycardia	13 (2.3)	4 (0.7)
Ventricular tachyarrhythmia	0 (0)	0 (0)
Inefficacy	27 (4.6)	55 (10.4)
Central nervous system disturbance	2 (0.3)	20 (3.8)
Endocrine toxicity	22 (3.8)	-
Other reason	61 (10.5)	76 (14.3)

Data from the 2 studies are presented separately because AF-CHF reported the main reason for amiodarone discontinuation while AFFIRM reported all the reason that applied. The specific information about endocrine toxicity was not available from AFFIRM data.

Table VII. Factors Associated With All-Cause and Cardiovascular Hospitalizations According to Left Ventricular Ejection Fraction in Multivariate Analyses

	All Patients		LVEF <30%		LVEF ≥30%	
<i>All-cause hospitalization</i>	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Rhythm control with amiodarone	1.26 (0.85-1.88)	0.2473	1.26 (0.54-2.93)	0.5944	1.57 (0.88-2.77)	0.1251
Left ventricular ejection fraction <30%	1.09 (0.93-1.27)	0.3164	-	-	-	-
Age 65-79 years*	1.42 (1.03-1.94)	0.0306	-	-	1.56 (0.97-2.51)	0.0641
Age >79 years*	1.91 (1.36-2.71)	0.0002	1.68 (0.99-2.86)	0.0044	2.07 (1.25-3.42)	0.0049
AF-CHF study	1.04 (0.86-1.25)	0.7090	1.32 (0.80-2.18)	0.2850	0.92 (0.73-1.15)	0.4414
Interaction term: amiodarone*study	0.97 (0.75-1.23)	0.7731	0.90 (0.43-1.88)	0.7835	0.84 (0.61-1.16)	0.3012
Male sex	-	-	0.69 (0.50-0.94)	0.0201	-	-
NYHA class III or IV	1.45 (1.21-1.74)	<0.0001	1.36 (1.07-1.74)	0.0126	1.48 (1.13-1.95)	0.0051
QRS ≥120 ms	1.17(1.01-1.33)	0.0316	1.37 (1.10-1.75)	0.0073	-	-
Implantable cardioverter-defibrillator	-	-	-	-	1.84 (1.06-3.18)	0.0286
Diabetes	1.35 (1.18-1.55)	<0.0001	-	-	1.41 (1.21-1.65)	<0.0001
Prior stroke/TIA/intracranial bleed	1.29 (1.08-1.54)	0.0043	-	-	1.29 (1.06-1.57)	0.0109
Coronary artery disease	1.63 (1.45-1.83)	<0.0001	1.95 (1.52-2.49)	<0.0001	1.51 (1.32-1.73)	<0.0001
Vitamin K antagonist	-	-	-	-	0.78 (0.63-0.98)	0.0321
ACE inhibitors or ARB	-	-	0.50 (0.32-0.77)	0.0020	-	-
Verapamil or diltiazem	1.17 (1.01-1.36)	0.0414	-	-	-	-
<i>Cardiovascular hospitalization</i>						
Rhythm-control with amiodarone	1.19 (0.76-1.88)	0.4347	2.04 (0.76-5.46)	0.1562	1.65 (0.87-3.14)	0.1279
Left ventricular ejection fraction <30%	1.05 (0.87-1.26)	0.6052	-	-	-	-
AF-CHF study	1.48 (1.18-1.84)	0.0006	1.18 (0.70-2.01)	0.5360	1.24 (0.95-1.60)	0.1138
Interaction term: amiodarone*study	0.99 (0.74-1.33)	0.9463	0.51 (0.21-1.21)	0.1274	0.83 (0.57-1.20)	0.3337
Male sex	0.80 (0.69-0.93)	0.0054	0.57 (0.41-0.80)	0.0014	-	-
NYHA class III or IV	1.47 (1.20-1.80)	0.0002	1.48 (1.14-1.94)	0.0037	1.53 (1.13-2.09)	0.0066
QRS ≥120 ms	1.27 (1.09-1.49)	0.0042	1.43 (1.10-1.85)	0.0072	-	-
Implantable cardioverter-defibrillator	-	-	-	-	1.81 (1.00-3.26)	0.0485
Diabetes	1.43 (1.22-1.66)	<0.0001	-	-	1.53 (1.27-1.85)	<0.0001
Prior stroke/TIA/intracranial bleed	1.23 (1.08-1.53)	0.0311	-	-	1.30 (1.03-1.65)	0.0295
Coronary artery disease	1.84 (1.60-2.12)	<0.0001	2.13(1.63-2.78)	<0.0001	1.67 (1.42-1.97)	<0.0001
At least moderate mitral regurgitation	1.23 (1.06-1.43)	0.0073	1.29 (1.00-1.66)	0.0487	1.22 (1.01-1.47)	0.0407
Vitamin K antagonist	-	-	-	-	-	-
ACE inhibitors or ARB	-	-	0.58 (0.36-0.94)	0.0262	-	-
Verapamil or diltiazem	1.34 (1.12-1.61)	0.0014	-	-	-	-

*Reference category, age group <50 years

LVEF denotes left ventricular ejection fraction; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; NYHA, New York heart association; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker

Table VIII. Factors Associated With All-Cause and Cardiovascular Mortality According to Left Ventricular Ejection Fraction in Multivariate Analyses

	All Patients		LVEF <30%		LVEF ≥30%	
<i>All-cause Mortality</i>	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
Rhythm-control with amiodarone	0.96 (0.55-1.65)	0.8749	0.76 (0.30-2.00)	0.5976	1.10 (0.51-2.32)	0.8115
Left ventricular ejection fraction <30%	1.07 (0.87-1.33)	0.5291	-	-	-	-
Age 65-79 years*	1.87 (1.08-3.23)	0.0252	-	-	5.03 (1.24-20.36)	0.0235
Age >79 years*	3.14 (1.77-5.58)	<0.0001	-	-	9.64 (2.34-39.70)	0.0017
AF-CHF study	1.92 (1.45-2.55)	<0.0001	0.95 (0.54-1.67)	0.8688	2.10 (1.56-2.86)	<0.0001
Male sex	-	-	-	-	1.28 (1.01-1.63)	0.0479
Caucasian	0.65 (0.51-0.83)	0.0006	-	-	-	-
NYHA class III or IV	1.35 (1.09-1.69)	0.0072	1.51 (1.12-2.01)	0.0061	-	-
QRS ≥120 ms	1.57 (1.29-1.92)	<0.0001	1.75 (1.29-2.32)	0.0002	1.49 (1.21-1.90)	0.0027
AF on baseline ECG	-	-	-	-	1.45 (1.15-1.83)	0.0019
Coronary artery disease	1.97 (1.02-3.80)	0.0422	-	-	-	-
Diabetes	1.48 (1.21-1.80)	0.0001	-	-	1.56 (1.22-2.00)	0.0004
Prior stroke/TIA/intracranial bleed	1.52 (1.20-1.93)	0.0006	-	-	1.59 (1.18-2.16)	0.0026
Coronary artery disease	1.95 (1.60-2.37)	<0.0001	1.88 (1.38-2.57)	<0.0001	1.72 (1.37-2.17)	<0.0001
Left atrial diameter ≥ 50 mm [†]	1.32 (1.06-1.64)	0.0102	-	-	-	-
At least moderate mitral regurgitation	1.31 (1.10-1.58)	0.0034	-	-	1.48 (1.69-1.88)	0.0012
Vitamin K antagonist	0.52 (0.42-0.65)	<0.0001	0.59 (0.41-0.84)	0.0036	0.44 (0.34-0.58)	<0.0001
Digoxin	1.25 (1.04-1.50)	0.0177	-	-	1.30 (1.04-1.64)	0.0229
Lipid lowering drugs	0.77 (0.63-0.95)	0.0120	-	-	-	-
ACE inhibitors or ARB	0.72 (0.58-0.90)	0.0043	0.41 (2.29-0.59)	<0.0001	-	-
Interaction: amiodarone*study	0.99 (0.66-1.45)	0.9463	1.16 (0.54-2.54)	0.7012	-	-
<i>Cardiovascular Mortality</i>						
Rhythm-control with amiodarone	1.04 (0.54-2.01)	0.8997	1.68 (0.62-4.58)	0.3066	1.09 (0.43-2.72)	0.8601
Left ventricular ejection fraction <30%	1.35 (1.05-1.73)	0.0170	-	-	-	-
Age 50-65 years*	2.21 (1.16-4.20)	0.0154	-	-	-	-
Age >79 years*	2.21 (1.16-4.20)	0.0154	-	-	4.72 (1.30-19.79)	0.0335
AF-CHF study	2.63 (1.90-3.65)	<0.0001	1.19 (0.70-2.02)	0.5175	3.12 (2.14-4.55)	<0.0001
Caucasian	0.60 (0.45-0.80)	0.0004	-	-	-	-
QRS ≥120 ms	1.70 (1.37-2.13)	<0.0001	1.69 (1.25-2.29)	0.0007	1.65 (1.20-2.27)	0.0018
Coronary artery disease	1.94 (1.55-2.44)	<0.0001	1.93 (1.39-2.68)	<0.0001	1.84 (1.37-2.47)	<0.0001
Diabetes	1.49 (1.18-1.89)	0.0010	-	-	1.64 (1.20-2.34)	0.0020
Prior stroke/TIA/intracranial bleed	1.61 (1.21-2.14)	0.0009	-	-	1.64 (1.13-2.40)	0.0099
At least moderate mitral regurgitation	1.47 (1.18-1.83)	0.0005	1.53 (1.33-2.06)	0.0054	1.54 (1.40-2.09)	0.0051
Vitamin K antagonist	0.72 (0.54-0.96)	0.0226	0.68 (0.46-0.99)	0.0474	-	-
Beta-blockers	0.75 (0.59-0.95)	0.0166	0.65 (0.46-0.92)	0.0161	-	-
ACE inhibitors or ARB	-	-	0.42 (0.28-0.63)	<0.0001	-	-
Interaction: amiodarone*study	0.95 (0.58-1.54)	0.8266	0.62 (0.27-1.41)	0.2540	0.96 (0.52-1.77)	0.8895

*Reference category, age group <50 years

[†]Reference category, left ventricular atrial size < 44 mm

LVEF denotes left ventricular ejection fraction; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; NYHA, New York heart association; AF, atrial fibrillation; ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker

Chapitre 5 : Discussion

Synthèse

Nous avons effectué une étude rétrospective sur une population issue de deux grandes études randomisées, AFFIRM et AF-CHF, qui visaient à comparer le contrôle du rythme et de la fréquence chez des patients avec et sans dysfonction systolique. Des 5436 patients randomisés dans ces deux études, 3307 ont pu être inclus dans l'analyse actuelle. La Figure 2 (page 54) illustre la sélection des patients à partir de ces deux populations.

Ayant perdu l'effet de la randomisation, nous avons bâti des modèles multivariés permettant d'ajuster pour les discordances entre les groupes comparés.

En premier lieu, nous avons démontré que l'efficacité de l'amiodarone pour le maintien du rythme sinusal n'est pas modulée par la sévérité de la dysfonction systolique du ventricule gauche. Deux issues différentes ont permis de soutenir cette affirmation. Premièrement, le temps à la première récurrence de FA après une période de stabilisation de 4 mois s'est avéré non statistiquement différent en fonction de la FEVG. Deuxièmement, nous avons évalué le pourcentage de temps en FA qui s'est aussi avéré semblable peu importe la FEVG. Ces résultats réfutent donc notre hypothèse préalable voulant que la dysfonction ventriculaire gauche limite l'efficacité de l'amiodarone pour le maintien du rythme sinusal.

Contrairement à notre hypothèse de départ, nous n'avons pas démontré de différence au niveau des hospitalisations pour toutes causes et pour cause cardiovasculaire chez les patients sous amiodarone par rapport aux patients assignés au contrôle de la fréquence. Cette absence de différence entre les groupes persiste lorsque les patients sont stratifiés selon la présence ou l'absence de dysfonction systolique sévère.

Conformément à la littérature antérieure et à notre hypothèse de départ, nous n'avons pas, non plus, démontré de différence au niveau de la mortalité globale et de la mortalité cardiovasculaire entre les patients assignés à un traitement de contrôle du rythme avec

amiodarone et les patients assignés au contrôle de la fréquence, et ce, à la fois chez les patients avec et sans dysfonction systolique sévère.

Explication des résultats

L'efficacité de l'amiodarone pour le contrôle du rythme: Récidive de fibrillation auriculaire et pourcentage de temps en fibrillation auriculaire.

L'amiodarone s'est avérée efficace pour le maintien du rythme sinusal, et ce, de manière comparable aux études antérieures avec un devis incluant, comme ici, une période de stabilisation. Cette efficacité de l'amiodarone s'est aussi avérée être conservée chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche modérée et sévère.

La démonstration que nous avons faite du fait que l'amiodarone conserve son efficacité pour le maintien du rythme sinusal en FA peu importe la FEVG apparaît contre-intuitive. La dysfonction ventriculaire gauche induit un remodelage structurel, fonctionnel et électrique de l'oreillette¹¹³ qui prédispose à la FA. Probablement aussi en raison de ces modifications au substrat auriculaire, l'IC favorise la progression de FA paroxystique en FA persistante ou permanente comme l'illustre une récente grande étude de cohorte prospective¹¹⁴. Notre analyse ne permet évidemment pas de déterminer les mécanismes qui sous-tendent le maintien de l'efficacité de l'amiodarone chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche. L'interaction entre certaines caractéristiques spécifiques à l'amiodarone et le remodelage auriculaire lié à l'IC peut fournir une tentative d'explication.

La FA induit un remodelage électrique associé à une altération de la fonction des canaux ioniques¹¹⁵ qui lui permet de s'auto-entretenir. L'impact le plus important est une réduction des canaux calciques de type L qui, en réduisant la durée du potentiel d'action, réduit la période réfractaire et l'adaptabilité de celle-ci à la fréquence.¹¹⁶ Une étude animale a antérieurement suggéré que l'efficacité inégale de l'amiodarone pour le maintien du rythme sinusal en FA pouvait s'expliquer en partie par son action sur le renversement du remodelage électrique, principalement en prévenant la régulation à la baisse de ce canal calcique.¹¹⁷

De façon intéressante, l'effet de la dysfonction ventriculaire gauche sur le remodelage électrique auriculaire présente des caractéristiques communes à celui de la FA. Il s'associe à une dysrégulation de la gestion du calcium intracellulaire, qui implique aussi une régulation à la baisse du courant calcique de type L.³⁹ Nous pourrions ainsi évoquer la possibilité que l'amiodarone conserve son efficacité en IC par cette action sur le remodelage électrique qui lui est associé.

Nous pouvons également souligner que l'usage de bloqueurs des canaux calciques non-dihydropyridines est ressorti, dans notre étude, comme prédicteur indépendant du pourcentage de temps en fibrillation auriculaire chez les patients sous amiodarone. Le tableau présentant les facteurs indépendamment liés au pourcentage de temps en FA est présenté en annexe. La reconnaissance du rôle de l'accumulation de calcium intra-cellulaire dans le remodelage électrique lié à la FA a aussi semé antérieurement un intérêt pour les bloqueurs des canaux calciques comme cible thérapeutique. Dans des études animales et humaines il a été démontré qu'après un court cycle de stimulation rapide de moins de 24h, un bloqueur des canaux calciques non-dihydropyridine, le verapamil, pouvait prévenir et amoindrir la réduction de la période réfractaire associée.^{118, 119} Cependant, des résultats ultérieurs montrent que cet effet du verapamil sur la prévention du remodelage électrique ne persiste pas lors d'une tachycardie plus prolongée.¹²⁰ Chez l'humain, l'usage des bloqueurs des canaux calciques après la cardioversion a produit des résultats conflictuels.^{121, 122}

Dans nos analyses, l'effet des bloqueurs des canaux calciques non-dihydropyridines sur la réduction du pourcentage de temps en FA étant apparu seulement chez les patients sous amiodarone, nous pouvons aussi nous demander s'il existe un effet synergique entre les deux agents. De façon intéressante deux petites études antérieures dans le contexte de cardioversion électrique ont suggéré une telle interaction positive^{123, 124} alors qu'une autre étude est négative.¹²⁵

L'angiotensine II est aussi reconnu comme étant un important déterminant du remodelage auriculaire en FA.¹²⁶ Le blocage du système rénine-angiotensine pour la prévention des récurrences de fibrillation auriculaire a donc aussi soulevé de l'intérêt dans la littérature antérieure avec des résultats inconstants dont une méta-analyse positive¹²⁷ et deux

études randomisées subséquentes sur les ARA neutres.^{128, 129} Dans aucune de nos analyses, ni pour la récurrence de FA sous amiodarone, ni pour le pourcentage de temps en FA chez les patients sous amiodarone ou en contrôle de la fréquence, l'usage des IECA ou des ARA n'est apparu comme prédicteur indépendant.

Pour tenter d'expliquer l'efficacité comparable de l'amiodarone avec divers degrés de dysfonction ventriculaire gauche, on peut aussi se demander si, dans le contexte de notre analyse basée sur le principe d'intention de traiter, le taux de discontinuation de l'amiodarone, qui est différent selon la fraction d'éjection, a pu influencer nos résultats. Chez les patients avec une fraction d'éjection de moins de 30%, le pourcentage de patients sous amiodarone à 1, 3 et 5 ans était de 86%, 79% et de 38% comparativement à 81%, 68% et 7% chez les patients avec FEVG de plus de 30% aux mêmes moments. Cette différence est très probablement explicable par le fait que plus de choix d'antiarythmiques s'offrent chez les patients sans dysfonction systolique sévère alors que l'amiodarone est pratiquement le seul agent utilisable lorsque la fraction d'éjection est inférieure à 30%. L'amiodarone sera donc changée plus aisément pour un autre agent antiarythmique potentiellement moins efficace pour le maintien du rythme sinusal chez les patients avec une fraction d'éjection supérieure. Ce taux de discontinuation différentiel aurait pu en partie contrebalancer l'effet potentiellement délétère d'une fraction d'éjection plus basse sur la récurrence de FA.

Hospitalisations pour toutes causes et hospitalisations pour cause cardiovasculaire

De façon surprenante, nous n'avons pas démontré de différence entre le traitement par contrôle de la fréquence et le traitement par contrôle du rythme avec l'amiodarone pour le délai à la première hospitalisation pour toutes causes ou pour cause cardiovasculaire chez les patients avec et sans dysfonction systolique sévère.

À la fois dans AFFIRM et dans AF-CHF, le traitement par contrôle du rythme s'est associé à un nombre accru d'hospitalisations. Cette trouvaille est probablement en grande partie attribuable à l'augmentation artificielle du nombre d'hospitalisations en début d'étude

destinées à des tentatives de restauration du rythme sinusal par cardioversion électrique et à l'introduction de médication antiarythmique qui étaient prévues au protocole. Il faut donc croire qu'après l'ajustement pour les différentes covariables, l'amiodarone a eu un effet globalement positif pour amenuiser l'augmentation artificielle des hospitalisations liées au contrôle du rythme, comme cela a préalablement été discuté dans l'article. D'autres variables se sont avérées, de façon prévisible, plus importantes pour la prédiction des hospitalisations, dont l'âge, la classe fonctionnelle, le diabète, l'antécédent d'AVC ou d'hémorragie intracrânienne et la MCAS. Fait à noter, la largeur du QRS est aussi apparue comme prédicteur indépendant de la survenue d'hospitalisations pour toutes causes et pour cause cardiovasculaire, chez tous les patients et les patients avec FEVG <30%.

De façon intéressante, c'est aussi une absence d'augmentation des hospitalisations chez les patients assignés à un traitement de contrôle du rythme que nous observons dans une grande étude observationnelle¹³⁰ récente. Chez une population non sélectionnée chez qui le choix de la stratégie du contrôle de la FA se basait sur le jugement clinique et où les interventions de maintien du rythme n'étaient pas dictées par un protocole, la thérapie de contrôle du rythme ne s'associait pas à un nombre accru d'hospitalisations.

Nous n'avons pas analysé directement de données sur la toxicité pulmonaire qui est l'une des complications les plus redoutées de l'amiodarone. La majorité des cas de toxicité pulmonaire survenant dans la première année et demie¹³¹ d'usage de l'amiodarone, ils auraient dû se refléter dans nos résultats s'ils avaient été assez sévères pour conduire à l'hospitalisation.

Mortalité globale et mortalité cardiovasculaire

L'absence d'influence de l'amiodarone sur la mortalité globale et la mortalité cardiovasculaire chez les patients avec et sans dysfonction systolique sévère était attendue à la lumière de la littérature antérieure. Nous pouvons cependant noter qu'il y avait un surplus non significatif de mortalité dans le groupe de contrôle du rythme dans l'étude AFFIRM ($P=0,07$). De façon surprenante, ce surplus de mortalité dans le groupe de contrôle du rythme a été attribué à un surplus de mortalité non-cardiovasculaire, notamment par maladie pulmonaire et

par cancer¹³² alors que les mortalités cardiaque et vasculaire étaient équivalentes. Une autre étude post-hoc de l'étude AFFIRM a montré un surplus de mortalité chez les patients sous amiodarone.¹³³ Dans AFFIRM, les patients du groupe de contrôle du rythme étaient de moins en moins traités avec la warfarin à mesure que l'étude avançait, celle-ci pouvant être cessée si le rythme sinusal était maintenu. Or, il a été suggéré que la warfarin pourrait avoir des effets antinéoplasiques surtout lors de maladie métastatique¹³⁴ tout en pouvant aussi agir sur l'effet pro-coagulant associé au cancer. Dans notre modèle, l'effet de l'anticoagulation traitée comme variable dépendante du temps s'est avéré être un prédicteur indépendant de la réduction de la mortalité globale chez les patients avec et sans dysfonction systolique. Cela contribue possiblement à réduire le surplus de mortalité chez les patients traités avec amiodarone que nous observons en univarié, surtout chez les patients sans dysfonction systolique sévère.

De façon intéressante, la largeur du QRS s'est aussi avérée être un excellent prédicteur de la mortalité globale et cardiovasculaire chez tous les patients et chez les patients avec et sans dysfonction systolique sévère. Ce facteur, reconnu antérieurement comme prédicteur de mauvais pronostic cardiovasculaire chez les insuffisants cardiaques¹³⁵ et les patients avec maladie coronarienne, ne l'a que très récemment été dans la population générale.¹³⁶

De façon prévisible, plusieurs autres facteurs sont des prédicteurs indépendants de mortalité totale et cardiovasculaire dans nos modèles comme l'âge, la présence de maladie coronarienne et de diabète.

Sécurité de l'amiodarone

Dans notre population, 24,7% des patients ayant initialement débuté un traitement avec l'amiodarone l'ont cessé par la suite. Ce taux est comparable aux données de la littérature.⁸² Aucun cas de pro-arythmie ventriculaire n'a justifié la cessation de l'amiodarone chez nos patients. Cette trouvaille correspond au taux particulièrement bas de pro-arythmie qui est attribué à l'amiodarone⁸¹. La toxicité pulmonaire justifiant l'arrêt de l'amiodarone, complication redoutée, s'est aussi avérée peu fréquente. Pour la population d'AFFIRM, 3,4% des patients ont interrompu l'amiodarone pour cette raison, ce qui correspond aux données de la littérature⁸² alors qu'aucun cas n'est rapporté dans AF-CHF. Nous n'avons pas de données spécifiques à la toxicité hépatique.

Pertinence de nos résultats

Nous pouvons nous questionner sur l'importance d'avoir démontré l'efficacité préservée de l'amiodarone pour le maintien du rythme sinusal chez les patients avec dysfonction systolique. Cette efficacité maintenue ne s'est pas traduite de façon plus tangible par une réduction des hospitalisations ou de la mortalité dans notre analyse. Aussi, tel que discuté préalablement, il n'est pas certain que le maintien du rythme sinusal chez les patients avec IC et FA confère, de façon indépendante, un meilleur pronostic.⁶⁸ La démonstration que nous avons faite de l'efficacité conservée de l'amiodarone pour le contrôle du rythme chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche systolique est particulièrement pertinente chez les patients avec IC et FA qui demeurent symptomatiques malgré un contrôle de la fréquence adéquat. Chez ces patients, l'efficacité conservée de l'amiodarone supporte toujours l'indication d'utiliser cet agent pour réduire les symptômes et les hospitalisations. Or, ces patients ont majoritairement été exclus des études AFFIRM et AF-CHF et des autres études de comparaison des stratégies de traitement de la FA n'étant pas considérés comme candidats à la fois au contrôle du rythme et de la fréquence. C'est pourtant pour ce profil de patients qu'une stratégie de contrôle du rythme avec l'amiodarone a théoriquement le plus de chance de montrer un bénéfice en réduisant efficacement la présence de FA.

Ce fait explique probablement en partie la divergence des résultats entre les études randomisées et observationnelles comparant les stratégies de contrôle du rythme et de la fréquence. Une cohorte internationale de 5000 patients provenant de 21 pays, le *Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation (RECORD AF)* montre que, lorsque le choix de la stratégie de contrôle du rythme ou de la fréquence est issu du jugement médical, les résultats cliniques, incluant les hospitalisations, ne sont pas influencées par ce choix. Dans cette étude, un changement de stratégie, si cliniquement jugé nécessaire, pouvait aussi être effectué assez librement. Ainsi, 52% des patients ont eu un changement de stratégie, soit 55% des patients du groupe de contrôle du rythme et 47% du groupe de contrôle de la fréquence. Les études observationnelles comme celle-ci ont leurs limites intrinsèques n'étant pas randomisées mais offrent l'avantage de mieux refléter la pratique clinique sur une population plus représentative de la réalité. Une analyse préliminaire

des patients inclus dans AF-CHF a par ailleurs révélé que les patients qui ont eu un changement de stratégie avaient une meilleure évolution.¹⁴² Ces deux analyses différentes soulignent certainement l'importance du jugement clinique dans le choix de stratégie de traitement en FA et de son adaptation en fonction de l'évolution du patient chez les patients avec et sans insuffisance cardiaque. Les patients ont plus de chance de bénéficier d'un contrôle du rythme si ce choix est fait en fonction de leurs caractéristiques cliniques, incluant la présence de symptômes importants comme la détérioration de l'IC et le caractère paroxystique, persistant ou permanent de leur FA, que s'il est le résultat d'une randomisation.

Les différentes études randomisées évaluant les stratégies de contrôle du rythme et de la fréquence en FA n'ayant pas montré de bénéfice réel à une approche de contrôle du rythme, en plus de montrer une tendance vers l'augmentation des hospitalisations et d'exposer les patients à des effets secondaires des antiarythmiques, nous pourrions penser que la stratégie de contrôle du rythme ainsi que l'amiodarone sont désormais marginalement utilisés. C'est cependant loin d'être le cas. L'observation récente de grandes cohortes à l'échelle mondiale expose le fait que les cliniciens choisissent encore amplement le traitement de contrôle du rythme et que l'amiodarone demeure fréquemment prescrite. Dans une cohorte américaine de 60 000 patients avec FA enrôlés dans Medicare en 2006 et 2007, l'amiodarone était prescrite à 11,6 % des patients avec IC et à 7,7% des patients sans IC.¹³⁷ Dans *RECORD AF*, 55 % des patients recevaient une stratégie de contrôle du rythme et l'amiodarone était prescrite dans environ 25% de ceux-ci.¹⁴

L'évolution récente des connaissances au sujet des antiarythmiques laisse donc encore à l'amiodarone une place prépondérante dans le traitement des patients avec une atteinte cardiaque structurelle, et ce, malgré ses effets secondaires bien connus. Malheureusement, la seule addition à l'arsenal antiarythmique en plus de 10 ans, la dronédarone, n'a pas montré l'innocuité qu'elle promettait. Elle s'est associée à une mortalité accrue chez les insuffisants cardiaques¹³⁸ et les patients avec FA permanente¹³⁹ et son utilisation est donc désormais marginale. La dofétilide, qui s'est montrée sécuritaire en insuffisance cardiaque¹⁴⁰ malgré son risque accru de torsade de pointes, n'est malheureusement pas approuvé par Santé Canada. De plus, une récente revue systématique Cochrane sur l'usage des antiarythmiques dans le traitement de la FA parue en 2012⁹³ révèle une augmentation significative de la mortalité

associée à l'usage du sotalol. Les prochaines lignes directrices au sujet du traitement de la FA feront possiblement preuve de plus de prudence par rapport à cet agent ce qui réduirait les alternatives à l'amiodarone chez les patients avec dysfonction systolique ou histoire d'IC, mais aussi ceux avec maladie coronarienne athérosclérotique chez qui les antiarythmiques de Classe Ic sont contre-indiqués. Cette dernière méta-analyse, conformément à nos résultats, persiste à montrer un effet neutre de l'amiodarone sur la mortalité.

Il est intéressant de souligner que, face aux résultats neutres du traitement par contrôle du rythme dans AF-CHF, presque exclusivement avec l'amiodarone, l'intérêt pour la comparaison du contrôle du rythme et de la fréquence en IC persiste, mais avec une approche différente. L'ablation par cathéter de la FA en IC soulève un intérêt grandissant¹⁴¹ mais des données robustes permettant de comparer cette technique aux thérapies conventionnelles ne sont pas encore disponibles. Une étude canadienne, *Rate vs Catheter Ablation Rhythm Control in Patients With Heart Failure and High Burden Atrial Fibrillation (RAFT-AF)*,¹⁴³ visant à comparer le contrôle du rythme en recourant à l'ablation par cathéter de la FA au contrôle de la fréquence chez une population de patients avec IC actuellement en cours. Les résultats de cette étude mais aussi l'accessibilité de cette technique et son coût relatif, aideront à déterminer si cette approche deviendra une alternative plus intéressante que l'amiodarone pour le contrôle du rythme chez les patients avec IC au fil des années à venir.

Limites

La présente analyse comporte plusieurs limites. La première découlant du fait qu'il s'agit d'une analyse rétrospective post-hoc de deux études prospectives randomisées. L'effet de la randomisation est donc perdu. Des analyses multivariées permettent de minimiser ce problème en ajustant pour des variables mesurées. Dans notre cas, certaines variables pertinentes n'ont pu être utilisées ayant été rapportées différemment dans chaque étude ou n'ayant pas été rapportées dans l'une ou l'autre des deux études. C'est le cas pour les échecs antérieurs aux agents antiarythmiques qui pourraient, en plus de comorbidités cardiaques,

avoir expliqué le choix de l'amiodarone surtout chez certains patients avec des FEVG plus élevées. N'ayant pu contrôler pour ce facteur, il se pourrait que celui-ci ait réduit une potentielle différence d'efficacité avec les patients ayant une dysfonction ventriculaire gauche sévère chez qui l'amiodarone était presque toujours un premier choix. La durée de la FA est une autre variable qu'il aurait été pertinent d'inclure dans les modèles mesurant l'efficacité de l'amiodarone pour la récurrence de FA et le pourcentage de temps en FA, celui-ci étant un prédicteur connu de récurrence chez les patients sous amiodarone. De façon similaire aux échecs antérieurs à d'autres antiarythmiques, il est plausible que les patients avec des fractions d'éjection plus élevées chez qui on choisit l'amiodarone aient eu une histoire antérieure plus prolongée de FA. Il est cependant rassurant de constater que l'efficacité de l'amiodarone pour le maintien du rythme sinusal à un an que nous avons démontrée est comparable aux études antérieures, ce qui laisse penser que l'effet de ces facteurs pour lesquels nous n'avons pu ajuster, s'il existe, n'est probablement pas significatif. Pour la prédiction des hospitalisations et de la mortalité, il aurait aussi été pertinent d'ajuster pour la présence de maladie pulmonaire et de maladie thyroïdienne préalables qui sont des facteurs de risques aux complications pulmonaires¹³¹ et thyroïdiennes,⁸² respectivement de l'amiodarone.

Un autre facteur limitant découle du fait que nous avons travaillé avec les données de deux études n'étant pas conçues pour monitorer la survenue de FA. Le rythme était donc enregistré ponctuellement sur des électrocardiogrammes effectués aux visites survenant à 4 mois d'intervalle, ou entre les visites, si requis médicalement. Des enregistrements plus prolongés par *Holter* ou par un appareil de monitoring implantable n'ont pas été effectués. Il en résulte d'un certain manque de précision qui peut avoir réduit les différences entre les groupes et nous avoir empêché de détecter une différence entre les groupes de FEVG.

Le fait de combiner deux cohortes différentes et non appariées où la sélection de l'amiodarone s'est effectuée différemment induit un important biais de sélection. Pour contourner ce problème, nous avons inclus la variable « étude » dans les différents modèles multivariés pour ajuster les résultats aux différences existant entre les deux études. Nous avons aussi inclus l'interaction entre le traitement avec amiodarone et l'étude pour permettre à l'effet

de l'amiodarone sur l'issue observée d'être différent selon l'étude. Dans tous les modèles, cette interaction s'est avérée non significative.

L'absence de différence qui existe entre les groupes pour ces différentes issues peut être questionnée. Cela est tout particulièrement vrai pour les hospitalisations pour toutes causes et pour cause cardiovasculaire pour lesquelles nous nous attendions à obtenir une différence entre les groupes sachant que les deux études sources ont rapporté un nombre significativement plus élevé d'hospitalisations dans le groupe de contrôle du rythme.

Nous pouvons ici soulever le fait que certaines variables que nous avons dû ajouter aux modèles multivariés avaient certainement un certain degré de corrélation. C'est notamment le cas pour la variable « étude », la fraction d'éjection et la classe fonctionnelle NYHA. Il est donc possible qu'il y ait eu un certain degré de multicollinéarité au sein des modèles multivariés qui peut avoir nui à notre capacité d'apprécier une différence entre les groupes pour les différents critères d'évaluation.

Nous avons eu un accès direct aux bases de données des essais AFFIRM et AF-CHF permettant ainsi de combiner des données spécifiques à chaque patient, allant ainsi au-delà de d'une méta-analyse traditionnelle. Cependant, il convient de souligner qu'il s'agit d'une analyse partielle de l'ensemble des études qui auraient pu être incorporées à une revue systématique sur le sujet. Plusieurs études antérieures comparant le contrôle du rythme, entre autres par l'amiodarone, à un traitement de contrôle de la fréquence et incluant des patients avec et sans dysfonction systolique auraient pu être considérés^{62, 63, 90, 110}. Cependant, à notre connaissance, aucune d'entre elles n'a présenté de résultats distincts chez des sous-groupes de patients avec divers degrés de dysfonction ventriculaire gauche permettant d'être comparés à la présente analyse.

Finalement, il faut garder en tête qu'il s'agit d'une analyse par intention de traiter. Cela a l'avantage de refléter la décision initiale à laquelle font face les cliniciens mais aussi de permettre une comparaison avec les études antérieures. Cependant, tel que précédemment mentionné, 15%, 20% et 60% des patients ne prenaient plus d'amiodarone à 1, 3 et 5 ans. Une proportion des événements n'est donc pas survenue lors du traitement avec l'amiodarone.

Validité externe

Nous avons pu étudier une grande cohorte multicentrique et internationale. La population que nous avons étudiée a toutefois un taux plus élevé de comorbidités cardiaques qu'une population moyenne de patients atteints de FA. Seulement 6% des patients que nous avons étudiés n'avaient pas de maladie cardiaque à proprement parler. Nous ne pouvons donc appliquer nos résultats sur la relative innocuité de l'amiodarone aux patients plus jeunes souffrant de FA isolée (*lone AF*) chez qui l'amiodarone demeure certainement un agent de dernier recours.

Nos résultats ne sont pas applicables aux patients ayant une FA permanente, ceux-ci ayant été exclus des deux études. Chez ces patients, les symptômes sont rarement attribuables à la FA en soi et le maintien du rythme sinusal avec l'amiodarone est improbable, ce qui rend le profil de risque de l'amiodarone disproportionné par rapport aux bénéfices escomptés.

Par ailleurs, tous les patients inclus dans ces deux études devaient être jugés cliniquement éligibles à la fois au contrôle du rythme et de la fréquence. Tel que préalablement discuté, les patients jugés trop symptomatiques pour un traitement de contrôle de la fréquence ont donc été exclus, à la fois chez les patients avec et sans dysfonction systolique. Ces patients sont certainement plus susceptibles de pouvoir bénéficier d'un contrôle du rythme efficace, ce que peut offrir l'amiodarone.

Cette analyse a certes plusieurs limites qui sont, entre autres, inhérentes au fait qu'elle soit une analyse rétrospective combinant deux études aux critères d'inclusion différents qui n'étaient pas conçues pour le suivi de la récurrence de FA. Elle réussit toutefois à regrouper une grande population de patients avec des fonctions ventriculaires gauches variées ayant été traités avec l'amiodarone pour le contrôle du rythme, ce qui a permis de façon constante dans nos analyses de démontrer l'efficacité conservée de l'amiodarone indépendamment de la fonction systolique ventriculaire gauche.

Chapitre 6 : Conclusion

L'amiodarone demeure un agent irremplaçable dans le traitement de la FA. Outre son efficacité inégalée pour le maintien du rythme sinusal, c'est surtout sa sécurité chez les patients avec dysfonction systolique qui lui confère un rôle de premier plan dans cette population. Depuis son introduction, en 1962, aucun autre antiarythmique n'a pu démontrer une telle innocuité chez les patients avec dysfonction systolique ventriculaire gauche, y compris les plus récentes additions à l'arsenal thérapeutique.

L'efficacité de l'amiodarone pour le maintien du rythme sinusal n'avait toutefois pas été étudiée préalablement dans cette population. Nos résultats révèlent pour la première fois que l'amiodarone conserve son efficacité pour le maintien du rythme sinusal peu importe le degré de dysfonction systolique ventriculaire gauche. Nos résultats révèlent aussi que son impact sur la mortalité et les hospitalisations n'est pas modulé par la présence de dysfonction systolique ventriculaire gauche. Dans la population de patients avec dysfonction systolique sévère comme chez des patients sans dysfonction systolique sévère mais avec une haute prévalence de comorbidités cardiaques, l'absence d'augmentation de la mortalité et des hospitalisations est rassurante.

L'amiodarone est un agent dont les effets secondaires extra-cardiaques demeurent préoccupants. Chez la population que nous avons étudiée, où l'assignation à un traitement du contrôle du rythme était le résultat de la randomisation, nous n'avons pas démontré de bénéfice sur les hospitalisations ou la mortalité chez les patients avec et sans dysfonction systolique. Pour tirer un bénéfice réel du traitement de contrôle du rythme et justifier les effets secondaires potentiels de l'amiodarone, ce choix doit être individualisé. Les patients les plus symptomatiques de leur FA, incluant ceux pour qui la FA est responsable de décompensation d'insuffisance cardiaque, et ceux avec une présentation paroxystique sont les plus susceptibles de pouvoir tirer un bénéfice qui surpasse les risques potentiels, et ce malgré l'efficacité imparfaite de l'amiodarone.

Le fait que l'amiodarone garde son efficacité chez les patients avec dysfonction ventriculaire gauche ne s'est pas reflété en une réduction des issues cliniques défavorables dans la population que nous avons étudiée. Devant la morbidité imputable à la FA associée à l'IC, et à la prévalence croissante de ces deux conditions combinées, la recherche d'un traitement optimal demeure des plus pertinente. L'histoire démontre que le développement de nouveaux antiarythmiques s'est souvent avéré décevant avec des profils de risques prohibitifs chez les patients plus à risque de pro-arythmie, ce qui inclut notamment les patients avec IC. Il est donc peu probable qu'un nouvel agent aussi sécuritaire et efficace vienne remplacer l'amiodarone à court ou moyen terme. Devant les limites de la pharmacologie, beaucoup d'espoir repose sur l'ablation par cathéter de la FA qui pourrait s'associer à un bénéfice encore plus marqué chez les patients avec IC. Il sera intéressant de voir au cours des prochaines années si la molécule controversée mais nécessaire qu'est l'amiodarone gardera une place aussi importante qu'elle occupe actuellement dans le traitement de la FA.

Bibliographie

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The framingham heart study. *Circulation*. 1998;98:946-952
2. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2001;3:315-322
3. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The framingham study. *N Engl J Med*. 1971;285:1441-1446
4. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The framingham heart study. *JAMA*. 1994;271:840-844
5. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The framingham study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:6A-13A
6. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825-1833
7. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667-2677
8. Braunwald E, Bonow RO. *Braunwald's heart disease a textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
9. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Kay GN, Le Heuzey JY, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann LS, Smith SC, Jr., Priori SG, Estes NA, 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Page RL, Slotwimer DJ, Stevenson WG, Tracy CM, Jacobs AK, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Hochman JS, Kushner FG, Ohman EM, Tarkington LG, Yancy CW. 2011 accf/aha/hrs focused updates incorporated into the acc/aha/esc 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2011;123:e269-367
10. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL. Acc/aha/esc 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the european society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation): Developed in collaboration with the european heart rhythm association and the heart rhythm society. *Circulation*. 2006;114:e257-354
11. Healey JS, Parkash R, Pollak T, Tsang T, Dorian P. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: Etiology and initial investigations. *Can J Cardiol*. 2011;27:31-37

12. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155:469-473
13. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (atria) study. *JAMA*. 2001;285:2370-2375
14. Le Heuzey JY, Breithardt G, Camm J, Crijns H, Dorian P, Kowey PR, Merioua I, Prystowsky EN, Schwartz PJ, Torp-Pedersen C, Weintraub W. The recordaf study: Design, baseline data, and profile of patients according to chosen treatment strategy for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2010;105:687-693
15. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959;58:59-70
16. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997;95:572-576
17. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-666
18. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92:1954-1968
19. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: Implications for management. *Circulation*. 2011;124:2264-2274
20. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1039-1045
21. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Jr., Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: The framingham study. *Neurology*. 1978;28:973-977
22. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449-1457
23. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857-867
24. Healey JS, Hart RG, Pogue J, Pfeffer MA, Hohnloser SH, De Caterina R, Flaker G, Yusuf S, Connolly SJ. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: The atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (active-w). *Stroke*. 2008;39:1482-1486
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, Committee R-LS, Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-1151
26. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. *Am J Med*. 1995;98:476-484
27. Deedwania PC, Lardizabal JA. Atrial fibrillation in heart failure: A comprehensive review. *Am J Med*. 2010;123:198-204
28. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The framingham heart study. *Circulation*. 1994;89:724-730

29. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The solvd investigattors. *N Engl J Med*. 1992;327:685-691
30. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: Observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (chf-stat). The department of veterans affairs chf-stat investigators. *Circulation*. 1998;98:2574-2579
31. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: A danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (diamond) substudy. *Circulation*. 2001;104:292-296
32. Effect of metoprolol cr/xl in chronic heart failure: Metoprolol cr/xl randomised intervention trial in congestive heart failure (merit-hf). *Lancet*. 1999;353:2001-2007
33. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild to moderate heart failure. The v-heft studies. The v-heft va cooperative studies group. *Circulation*. 1993;87:VI102-110
34. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the cooperative north scandinavian enalapril survival study (consensus). The consensus trial study group. *N Engl J Med*. 1987;316:1429-1435
35. Solti F, Vecsey T, Kekesi V, Juhasz-Nagy A. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res*. 1989;23:882-886
36. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev AV, Bagwe S, Warren M, Moreno J, Berenfeld O, Nattel S. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:668-671
37. Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, Nattel S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation*. 2001;104:2608-2614
38. Boyden PA, Tilley LP, Albala A, Liu SK, Fenoglio JJ, Jr., Wit AL. Mechanisms for atrial arrhythmias associated with cardiomyopathy: A study of feline hearts with primary myocardial disease. *Circulation*. 1984;69:1036-1047
39. Yeh YH, Wakili R, Qi XY, Chartier D, Boknik P, Kaab S, Ravens U, Coutu P, Dobrev D, Nattel S. Calcium-handling abnormalities underlying atrial arrhythmogenesis and contractile dysfunction in dogs with congestive heart failure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1:93-102
40. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD. Tachycardia-induced cardiomyopathy: A reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol*. 1986;57:563-570
41. Rahimtoola SH, Ehsani A, Sinno MZ, Loeb HS, Rosen KM, Gunnar RM. Left atrial transport function in myocardial infarction. Importance of its booster pump function. *Am J Med*. 1975;59:686-694
42. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: A prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:197-204

43. Gosselink AT, Crijns HJ, van den Berg MP, van den Broek SA, Hillege H, Landsman ML, Lie KI. Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation: A controlled study. *Br Heart J*. 1994;72:161-166
44. Waktare JE, Camm AJ. Acute treatment of atrial fibrillation: Why and when to maintain sinus rhythm. *Am J Cardiol*. 1998;81:3C-15C
45. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, Rigby AS, Houghton T, Kaye GC, Cleland JG. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (cafe-ii study). *Heart*. 2009;95:924-930
46. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: A retrospective analysis of the solvd trials. *Studies of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol*. 1998;32:695-703
47. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation*. 1991;84:40-48
48. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: The framingham heart study. *Circulation*. 2003;107:2920-2925
49. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: Results from the candesartan in heart failure--assessment of reduction in mortality and morbidity (charm) program. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1997-2004
50. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working G. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Neurology*. 2007;69:546-554
51. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-2870
52. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M, Committee CCSAFG. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: Prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol*. 2011;27:74-90
53. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, Mitchell LB, Verma A, Nattel S, Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines C. Focused 2012 update of the canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines: Recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012;28:125-136
54. Gillis AM, Verma A, Talajic M, Nattel S, Dorian P. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: Rate and rhythm management. *Can J Cardiol*. 2011;27:47-59
55. European Heart Rhythm A, Heart Rhythm S, Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL, American College of C, American Heart Association Task Force on Practice G, European Society of Cardiology Committee for Practice G, Writing Committee to Revise the Guidelines for the Management of Patients With Atrial F. Acc/aha/esc 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the

- european society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:854-906
56. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr., Klein WW, Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G, European Society of Cardiology Committee for Practice G, Policy C, North American Society of P, Electrophysiology. Acc/aha/esc guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Executive summary a report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the european society of cardiology committee for practice guidelines and policy conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the north american society of pacing and electrophysiology. *Circulation*. 2001;104:2118-2150
 57. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP, Investigators RI. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362:1363-1373
 58. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Ezekowitz MD, Jackman WM, January CT, Lowe JE, Page RL, Slotwiner DJ, Stevenson WG, Tracy CM, Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Le Heuzey JY, Kay GN, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S. Management of patients with atrial fibrillation (compilation of 2006 accf/aha/esc and 2011 accf/aha/hrs recommendations): A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1935-1944
 59. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology (esc). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-2429
 60. Verma A, Macle L, Cox J, Skanes AC, Committee CCSAFG. Canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines 2010: Catheter ablation for atrial fibrillation/atrial flutter. *Can J Cardiol*. 2011;27:60-66
 61. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834-1840
 62. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: The strategies of treatment of atrial fibrillation (staf) study. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1690-1696
 63. Hohloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation--pharmacological intervention in atrial fibrillation (piaf): A randomised trial. *Lancet*. 2000;356:1789-1794

64. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E, Mukherjee D, Aikat S. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: An updated comprehensive review and meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013;36:122-133
65. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (affirm) study. *Circulation*. 2004;109:1509-1513
66. Freudenberger RS, Wilson AC, Kostis JB, Investigators A, Committees. Comparison of rate versus rhythm control for atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction (from the affirm study). *Am J Cardiol*. 2007;100:247-252
67. Hagens VE, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, Van Den Berg MP, Rienstra M, Ranchor AV, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Veeger NJ, Van Gelder IC, group RACvEcfpafs. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: Results from the rate control versus electrical cardioversion (race) study. *Am Heart J*. 2005;149:1106-1111
68. Talajic M, Khairy P, Levesque S, Connolly SJ, Dorian P, Dubuc M, Guerra PG, Hohnloser SH, Lee KL, Macle L, Nattel S, Pedersen OD, Stevenson LW, Thibault B, Waldo AL, Wyse DG, Roy D. Maintenance of sinus rhythm and survival in patients with heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1796-1802
69. Tadros R, Khairy P, Rouleau JL, Talajic M, Guerra PG, Roy D. Atrial fibrillation in heart failure: Drug therapies for rate and rhythm control. *Heart failure reviews*. 2013
70. Singh BN. Amiodarone: A multifaceted antiarrhythmic drug. *Current cardiology reports*. 2006;8:349-355
71. Singh BN, Vaughan Williams EM. The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle. *British journal of pharmacology*. 1970;39:657-667
72. Guarnieri T, Nolan S, Gottlieb SO, Dudek A, Lowry DR. Intravenous amiodarone for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery: The amiodarone reduction in coronary heart (arch) trial. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:343-347
73. Beaulieu Y, Denault AY, Couture P, Roy D, Talajic M, O'Meara E, Carrier M, Page P, Levesque S, Lambert J, Tardif JC. Perioperative intravenous amiodarone does not reduce the burden of atrial fibrillation in patients undergoing cardiac valvular surgery. *Anesthesiology*. 2010;112:128-137
74. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter unsustained tachycardia trial investigators. *N Engl J Med*. 1999;341:1882-1890
75. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-237
76. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC, Hohnloser SH, Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients I. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: The optic study: A randomized trial. *JAMA*. 2006;295:165-171
77. Nattel S, Singh BN. Evolution, mechanisms, and classification of antiarrhythmic drugs: Focus on class iii actions. *Am J Cardiol*. 1999;84:11R-19R

78. Singh BN. Antiarrhythmic actions of amiodarone: A profile of a paradoxical agent. *Am J Cardiol.* 1996;78:41-53
79. Sager PT, Uppal P, Follmer C, Antimisiaris M, Pruitt C, Singh BN. Frequency-dependent electrophysiologic effects of amiodarone in humans. *Circulation.* 1993;88:1063-1071
80. Cui G, Sen L, Sager P, Uppal P, Singh BN. Effects of amiodarone, sotalol, and sotalol on qt dispersion. *Am J Cardiol.* 1994;74:896-900
81. Hohnloser SH, Klingenhöfen T, Singh BN. Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsade de pointes tachycardia. *Ann Intern Med.* 1994;121:529-535
82. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, Murphy E, Practice Guidelines Sub-committee NASoP, Electrophysiology. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm.* 2007;4:1250-1259
83. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: An evidence-based review of clinical indications. *JAMA.* 2007;298:1312-1322
84. Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2007;356:935-941
85. Kosinski EJ, Albin JB, Young E, Lewis SM, Leland OS, Jr. Hemodynamic effects of intravenous amiodarone. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4:565-570
86. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival trial of antiarrhythmic therapy in congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1995;333:77-82
87. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:791-798
88. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos MI, Tzerakis PG, Klapsinos NC, Zacharis EA, Vardas PE. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation: Amiodarone vs propafenone, both in low doses. *Chest.* 2004;125:377-383
89. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagne P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med.* 2000;342:913-920
90. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Jr., Raisch DW, Ezekowitz MD. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352:1861-1872
91. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, Kaleboubas MD, Simantirakis EN, Vardas PE. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: A comparative, placebo controlled study. *Heart.* 2000;84:251-257
92. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Mahe I, Bergmann JF. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation: A systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166:719-728
93. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5:CD005049
94. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de estudio de la sobrevivencia en la insuficiencia cardiaca en argentina (gesica). *Lancet.* 1994;344:493-498
95. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone trials meta-analysis investigators. *Lancet.* 1997;350:1417-1424

96. Connolly SJ. Meta-analysis of antiarrhythmic drug trials. *Am J Cardiol.* 1999;84:90R-93R
97. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2003;89:239-248
98. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC, Kaleboubas MD, Chlouverakis GI, Vardas PE. Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1999;83:58-61
99. Alt E, Ammer R, Lehmann G, Putter K, Ayers GM, Pasquantonio J, Schomig A. Patient characteristics and underlying heart disease as predictors of recurrent atrial fibrillation after internal and external cardioversion in patients treated with oral sotalol. *Am Heart J.* 1997;134:419-425
100. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, Brugemann J, De Kam PJ, Gosselink AT, Verheugt FW, Lie KI. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med.* 1996;156:2585-2592
101. Gosselink AT, Crijns HJ, Van Gelder IC, Hillige H, Wiesfeld AC, Lie KI. Low-dose amiodarone for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation or flutter. *JAMA.* 1992;267:3289-3293
102. Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Singh BN. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol.* 1995;76:47-50
103. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, Molina RT, Ledesma R, Scapin AO, Blanco MV, Bonato R, Lago M. Pharmacologic reversion of persistent atrial fibrillation with amiodarone predicts long-term sinus rhythm maintenance. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2003;8:179-186
104. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Marketou ME, Solomou MC, Kanoupakis EM, Vardas PE. Low-dose amiodarone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 1998;81:995-998
105. Crijns HJ, Van Gelder IC, Van Gilst WH, Hillege H, Gosselink AM, Lie KI. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol.* 1991;68:335-341
106. Kosior D, Szulc M, Piatkowski R, Rabczenko D, Torbicki A, Opolski G. Factors determining long-term maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Kardiologia Pol.* 2003;59:128-141; commentary 141
107. Flaker GC, Fletcher KA, Rothbart RM, Halperin JL, Hart RG. Clinical and echocardiographic features of intermittent atrial fibrillation that predict recurrent atrial fibrillation. Stroke prevention in atrial fibrillation (spaf) investigators. *Am J Cardiol.* 1995;76:355-358
108. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA, Molina RT, Ledesma R, Scapin AO, Vazquez Blanco M. Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: A prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2001;6:341-350
109. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD005049
110. Channer KS, Birchall A, Steeds RP, Walters SJ, Yeo WW, West JN, Muthusamy R, Rhoden WE, Saeed BT, Batin P, Brooksby WP, Wilson I, Grant S. A randomized placebo-controlled trial of pre-treatment and short- or long-term maintenance therapy with amiodarone supporting dc cardioversion for persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2004;25:144-150

111. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: The atrial fibrillation and congestive heart failure (af-CHF) trial. *Am Heart J.* 2002;144:597-607
112. Atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management -- the affirm study design. The planning and steering committees of the affirm study for the NHLBI affirm investigators. *Am J Cardiol.* 1997;79:1198-1202
113. Stambler BS, Laurita KR. Atrial fibrillation in heart failure: Steady progress but still a long way to go. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008;1:77-79
114. De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ, Dorian P, Kowey PR, Le Heuzey JY, Naditch-Brule L, Prystowsky EN, Schwartz PJ, Torp-Pedersen C, Weintraub WS, Crijns HJ. Progression of atrial fibrillation in the registry on cardiac rhythm disorders assessing the control of atrial fibrillation cohort: Clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. *Am Heart J.* 2012;163:887-893
115. Nattel S. Atrial electrophysiological remodeling caused by rapid atrial activation: Underlying mechanisms and clinical relevance to atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 1999;42:298-308
116. Yue L, Feng J, Gaspo R, Li GR, Wang Z, Nattel S. Ionic remodeling underlying action potential changes in a canine model of atrial fibrillation. *Circulation research.* 1997;81:512-525
117. Shinagawa K, Shiroshita-Takeshita A, Schram G, Nattel S. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: Insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone. *Circulation.* 2003;107:1440-1446
118. Yu WC, Chen SA, Lee SH, Tai CT, Feng AN, Kuo BI, Ding YA, Chang MS. Tachycardia-induced change of atrial refractory period in humans: Rate dependency and effects of antiarrhythmic drugs. *Circulation.* 1998;97:2331-2337
119. Tieleman RG, De Langen C, Van Gelder IC, de Kam PJ, Grandjean J, Bel KJ, Wijffels MC, Allessie MA, Crijns HJ. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation.* 1997;95:1945-1953
120. Lee SH, Yu WC, Cheng JJ, Hung CR, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Effect of verapamil on long-term tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation.* 2000;101:200-206
121. Van Noord T, Van Gelder IC, Tieleman RG, Bosker HA, Tuinenburg AE, Volkers C, Veeger NJ, Crijns HJ. Verdict: The verapamil versus digoxin cardioversion trial: A randomized study on the role of calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12:766-769
122. Daoud EG, Hummel JD, Augostini R, Williams S, Kalbfleisch SJ. Effect of verapamil on immediate recurrence of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000;11:1231-1237
123. Tieleman RG, Gosselink AT, Crijns HJ, van Gelder IC, van den Berg MP, de Kam PJ, van Gilst WH, Lie KI. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am J Cardiol.* 1997;79:53-57
124. De Simone A, De Pasquale M, De Matteis C, Cancelliello M, Manzo M, Sabino L, Alfano F, Di Mauro M, Campana A, De Fabrizio G, Vitale DF, Turco P, Stabile G. Verapamil plus antiarrhythmic drugs reduce atrial fibrillation recurrences after an electrical cardioversion (veparaf study). *Eur Heart J.* 2003;24:1425-1429
125. Bertaglia E, D'Este D, Zanoeco A, Zerbo F, Pascotto P. Effects of pretreatment with verapamil on early recurrences after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: A randomised study. *Heart.* 2001;85:578-580
126. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature.* 2002;415:219-226

127. Schneider MP, Hua TA, Bohm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2299-2307
128. Investigators G-A, Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:1606-1617
129. Investigators AI, Yusuf S, Healey JS, Pogue J, Chrolavicius S, Flather M, Hart RG, Hohnloser SH, Joyner CD, Pfeffer MA, Connolly SJ. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:928-938
130. Camm AJ, Breithardt G, Crijns H, Dorian P, Kowey P, Le Heuzey JY, Merioua I, Pedrazzini L, Prystowsky EN, Schwartz PJ, Torp-Pedersen C, Weintraub W. Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation recordaf (registry on cardiac rhythm disorders assessing the control of atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:493-501
131. Camus P, Martin WJ, 2nd, Rosenow EC, 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clinics in chest medicine*. 2004;25:65-75
132. Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J, Krahn A, Denny DM, Daubert J, Campbell WB, Havranek E, Murray K, Olshansky B, O'Neill G, Sami M, Schmidt S, Storm R, Zabalgoitia M, Miller J, Chandler M, Nasco EM, Greene HL. Analysis of cause-specific mortality in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (affirm) study. *Circulation*. 2004;109:1973-1980
133. Saksena S, Slee A, Waldo AL, Freemantle N, Reynolds M, Rosenberg Y, Rathod S, Grant S, Thomas E, Wyse DG. Cardiovascular outcomes in the affirm trial (atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management). An assessment of individual antiarrhythmic drug therapies compared with rate control with propensity score-matched analyses. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1975-1985
134. Hejna M, Raderer M, Zielinski CC. Inhibition of metastases by anticoagulants. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91:22-36
135. Kashani A, Barold SS. Significance of qrs complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2183-2192
136. Badheka AO, Singh V, Patel NJ, Deshmukh A, Shah N, Chothani A, Mehta K, Grover P, Savani GT, Gupta S, Rathod A, Marzouka GR, Mitrani RD, Moscucci M, Cohen MG. Qrs duration on electrocardiography and cardiovascular mortality (from the national health and nutrition examination survey-iii). *Am J Cardiol*. 2013;112:671-677
137. Piccini JP, Mi X, DeWald TA, Go AS, Hernandez AF, Curtis LH. Pharmacotherapy in medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9:1403-1408
138. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J, Dronedarone Study G. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678-2687
139. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanus F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH,

- Investigators P. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:2268-2276
140. Torp-Pedersen C, Moller M, Bloch-Thomsen PE, Kober L, Sandoe E, Egstrup K, Agner E, Carlsen J, Videbaek J, Marchant B, Camm AJ. Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide study group. *N Engl J Med*. 1999;341:857-865
 141. Hsu LF, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquie JL, Scavee C, Bordachar P, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2373-2383
 142. Dyrda K, Roy D, Leduc H, Talajic M, Macle L, Thibault B, Guerra P, Rivard L, Dubuc M, Khairy P. Adapting treatment strategies in patients with atrial fibrillation and congestive heart failure: an AF-CHFsubstudy. *Heart Rhythm* 2012;9;5:S264(Abstract)
 143. University of Ottawa Heart Institute. Rate Versus Catheter Ablation Rhythm Control in Patients with Heart Failure and High-Burden Atrial Fibrillation (RAFT-AF). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01420393>

Annexe

Tableau supplémentaire S1. Prédicteurs indépendants du pourcentage de temps en FA chez les patients traités avec amiodarone

	Différence de moyenne des moindres carrés	Intervalle de confiance 95%	P
FEVG	-	-	0,609
<30% vs 30-49%	-1,8835	-6,21 to 2,44	-
<30% vs \geq 50%	0,03776	-6,70 to 6,78	-
30-49% vs \geq 50%	1,9213	-3,98 to 7,81	-
Étude: AF-CHF	-1,41	-7,04 to 4,043	0,622
Cardioversion antérieure	6,39	2,56 to 10,23	0,0011
FA sur l'ECG initial	13,74	9,87 to 17,62	<0,0001
Insuffisance mitrale au moins modérée	-5,05	-9,19 to -0,91	0,0169
Verapamil ou diltiazem	-8,67	-14,06 to -3,28	0,0016
Taille auriculaire gauche (par mm d'augmentation)	0,3779	0,10 to 0,66	0,008

FEVG signifie fraction d'éjection ventriculaire gauche; FA, fibrillation auriculaire

